

## セフェム系抗生物質により血尿をきたしたと 推察された1症例

国立京都病院泌尿器科 (医長: 福山拓夫)  
奥野 博, 岡本 圭生, 福山 拓夫  
国立京都病院循環器科 (医長: 中野為夫)  
藤井 幹彦, 中野 為夫

### A CASE OF HEMATURIA ASSOCIATED WITH CEFEM GROUP ANTIBIOTICS

Hiroshi Okuno, Keisei Okamoto and Takuo Fukuyama

*From the Department of Urology, Kyoto National Hospital*

Mikihiko Fujii and Tameo Nakano

*From the Department of Cardiology, Kyoto National Hospital*

The patient was a 76-year-old male with disturbance of consciousness due to cerebral infarction. He was found lying in his garden on July 30, 1990 and was immediately hospitalized. Central venous alimentation was started on the same day, because the patient was incapable of oral nutritional intake. Aspiration pneumonia developed on August 3. As *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* were detected by sputum cultures on August 20, antibiotics were changed to latamoxef (LMOX), 6 g/day, tobramycin, 180 mg/day, and fluconazole, 200 mg/day, from August 30. Macroscopic hematuria was noted after exchange of the urethral catheter. Hematuria gradually worsened, bladder tamponade occurred, and anemia had exacerbated with Hb decreasing from 13.4 to 8.7 g/dl and Hct from 39.1 to 26% on September 14, when the patient was referred to our department. Corresponding marked increases were observed in PT from 11.5 to 50.1 seconds and in APTT from 33.7 to 107.6 second. As the hematuria was suspected to be due to vitamin K deficiency hypoprothrombinemia induced by LMOX, its administration was discontinued on the day of the referral. Hematuria was alleviated from the next day, and PT normalized to 12.1 seconds and APTT to 36.6 seconds 3 days after discontinuation. The administration of vitamin K was started on this day, and hematuria disappeared 7 days after discontinuation of LMOX administration.

(Acta Urol. Jpn. 38: 213-217, 1992)

**Key words:** Cefem group antibiotics, Latamoxef, Hematuria, Vitamin K deficient hypoprothrombinemia

#### 緒 言

抗生物質による出血傾向は重要な副作用の一つとして注目されている。中でも強い抗菌スペクトラム、抗菌力を有する新しいセフェム系抗生物質はビタミンK欠乏性低プロトロンビン血症をきたし、出血傾向の原因となることが知られている。

今回われわれは、セフェム系抗生物質 (latamoxef) を食餌摂取不能の重症患者に投与することにより、ビタミンK欠乏性低プロトロンビン血症による肉眼的血尿をきたしたと推察された1症例を経験したの

で、若干の文献的考察を加え報告する。

#### 症 例

患者: 76歳, 男性

主訴: 脳梗塞による意識障害

既往歴: 数年前より高血圧・必疾患 (僧帽弁閉鎖不全・心房細動・心房内血栓) 指摘されるも放置。

現病歴: 1990年7月30日朝、畑で倒れているのを発見され当院救急救命センター緊急入院。

現症: 血圧 160/104 mmHg, 脈拍 90/min, 意識レベル 20~30, 右不完全麻痺, 構音障害, 呼吸状態不安定,

舌根沈下傾向, 黄色痰多量. 同日気管内挿管および経口摂取不能のため中心静脈栄養開始. 頭部 CT 上, 出血巣認めないためウロキナーゼ 24万/U/day, グリセオール 1,000 ml/day 投与開始. 8月2日頭部 CT 上, 出血性梗塞と診断. ウロキナーゼ投与中止.

入院後経過: 8月3日より誤嚥性肺炎併発のため弛張熱出現. 喀痰培養で, 大腸菌・溶血連鎖球菌検出. 8月6日の培養では, 肺炎桿菌・黄色ブドウ球菌が検出されたため, flomoxef (FMOX) 6g/day に抗生物質投与変更. さらに, 8月20日の培養で, 緑膿菌・カンジダが検出されたため, 8月30日より, latamoxef (LMOX) 6g/day・tobramycin (TOB) 180 mg/day・fluconazole 200 mg/day に抗生物質投与変更. 9月6日尿道カテーテル交換後より肉眼的血尿出現. 徐々に血尿増強し, 膀胱タンボナーゼの状態となったため, 9月14日当科紹介された.

受診時血尿高度のため, 出血部位確認目的で DIP・膀胱鏡試みるも, 開脚不可, 体動強く施行不能. のちの施行では, DIP: 上部尿路異常なし. 膀胱鏡: 腫瘍認めず, 中等度の肉柱形成と軽度の砂状結石が散在. 直腸診: 中等度の前立腺肥大症. 前立腺生検: 悪性像なし. 尿細胞診: 陰性であった.

とりあえず 3 way カテーテルを留置して持続灌流および牽引を開始した. 牽引にて血尿は軽度軽快するも, 膀胱洗浄では血尿は持続するため, 出血部位は膀胱および尿道粘膜と考えられた. 尿道カテーテル交換時の操作が血尿の引金になったと推測された.

Fig. 1 に示すように, 血尿は, LMOX, TOB, fluconazole に抗生物質投与変更後 7 日目より出現し徐々に増強した. 膀胱タンボナーゼとなり当科紹介さ

れた 9月14日には, Hb 13.4 g/dl→8.7 g/dl, Ht 39.1%→26% と貧血増強. それと一致して止血凝固系の検査では, プロトロンビン時間 (PT) 11.5秒→50.1秒, 活性科部分 トロンボプラスチン時間 (APTT) 33.7秒→107.6秒と高度の上昇を認めた. DIC の所見および肝機能障害を認めないこと, 脳梗塞に対する抗凝固剤の投与がないこと, また 7月30日以来ビタミン K を含まない長期中心静脈栄養が続けられていることより, 血尿の原因は LMOX 投与によるビタミン K 欠乏性低プロトロンビン血症と考えられ, 同日より LMOX の投与を中止した.

投与中止翌日より血尿軽快. 投与中止 3 日目には, PT 50.1秒→12.1秒, APTT 107.6秒→36.6秒と正常化した. 同日よりビタミン K 製剤の投与を開始し, 投与中止 7 日目には血尿は消失した.

以上より本症例はセフェム系抗生物質 (LMOX) により血尿をきたしたと推察された.

## 考 察

近年, 抗生物質特にセフェム系抗生物質の開発にはめざましいものがあり, その抗菌スペクトラム, 抗菌力を飛躍的に増大させている. しかし, その反面これら抗生物質投与による出血傾向や凝固異常が相ついで報告されるようになった<sup>1-4)</sup>.

出血傾向の原因としては, ①腸内細菌叢の抑制によるビタミン K 合成障害. ②セフェム剤の 3 位側鎖 N-methylthiotetrazole 基 (以後 NMTT 基と略) の働きによるビタミン K 再利用障害, および③セフェム剤の 7 位側鎖の carboxyl 基の働きによる血小板凝集機能障害などが考えられている<sup>5)</sup> (Fig. 2). また③の側

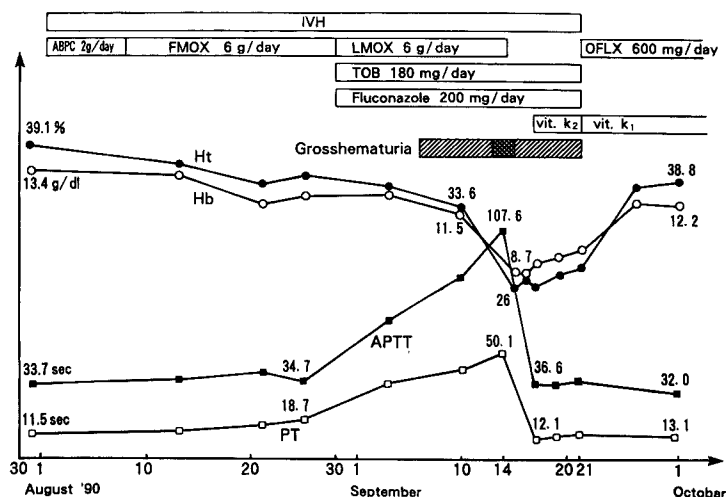


Fig. 1. Clinical course

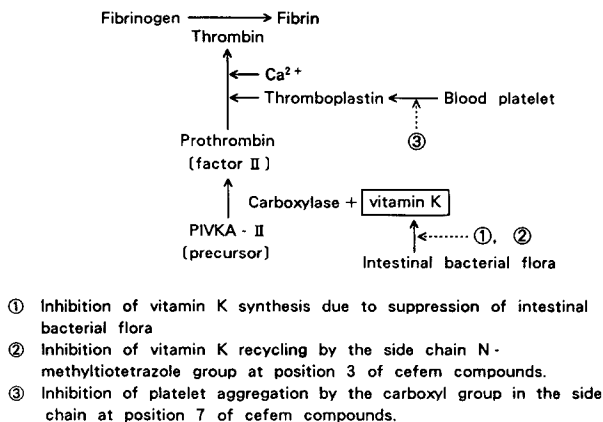


Fig. 2. Mechanism of induction of bleeding tendency by antibiotics

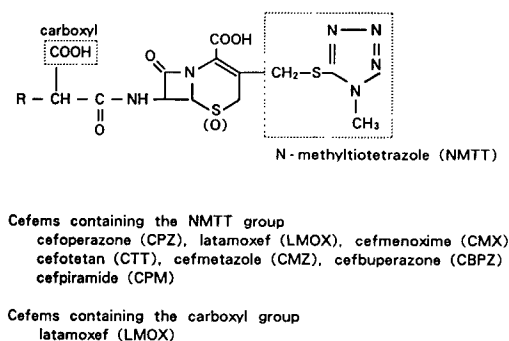


Fig. 3. Chemical structures of cefem group antibiotics with N-methyltetrazole (NMTT) and carboxyl groups

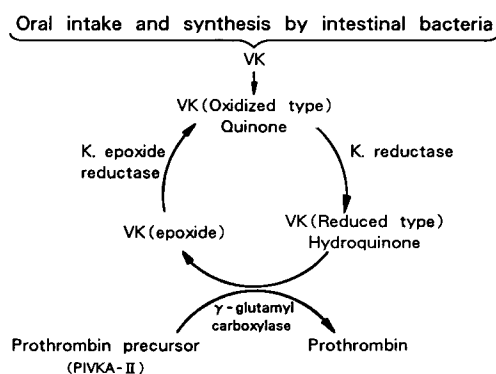


Fig. 4. Vitamin K cycle and biosynthesis of prothrombin

鎖を有するペニシリン剤には carbenicillin (CBPC) sulbenicillin (SBPC), ticarcillin (TIPC) が、あげられる。

実際の報告例は②の cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX) 等, NMTT 基を有する抗生物質に集中している (Fig. 3). NMTT 基を有さない抗生物質についてはわずかな報告例しかみあたらない<sup>1)</sup>。

NMTT 基がビタミンK欠乏に起因する凝固異常をきたす機序については, Lipsky<sup>6)</sup> は NMTT 基がグルタミン酸の  $\gamma$ -carboxylation を阻害しビタミンK欠乏をきたすと述べ, Uotila, Suttie<sup>7)</sup> はビタミンK代謝サイクル中の K. epoxide-reductase の活性を NMTT 基が阻害してサイクルを遮断する結果, ビタミンKの再利用が障害されビタミンK欠乏をきたすと述べている (Fig. 4)。

長期間にわたり食餌摂取が不能な患者に NMTT 基を有するセフェム系抗生物質を投与する場合ビタミンK欠乏性プロトロンビン血症に注意を払うことが大

切である。ビタミンKが欠乏すると凝固活性のあるプロトロンピンは産生されず, 凝固活性のない蛋白protein induced by vitamin K absence or antagonist (以後 PIVKA II と略) が増加するといわれる。近年この PIVKA II の測定キットが開発され, ビタミンKの欠乏に基づく血液凝固の異常を比較的簡便に検討できるようになった<sup>8)</sup> (Fig. 2)。

1989年の緊急安全性情報 No. 89-2によると, ビタミンK注射剤投与についてはショック等の重篤な副作用が報告されていることから, ビタミンK依存性凝固因子の異常がある場合以外は投与しないこと, 注射剤は経口剤が投与できない場合にだけ投与を考慮することと警告している。また投与前には原則として, PIVKA II を証明してビタミンKの欠乏を確認することとされている。

抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症に対しては, 経口剤 (K<sub>2</sub> カプセル) が承認されている。経口摂取不能の場合は注射剤投与が適当と考えられる

が、その場合おこりうるショックに対し十分な対応がとれるよう準備しておくこと、またその投与はできるだけ短期にとどめ効果がないのに長期間漫然と投与しないことが肝要である。しかし本症例の経過をもってすれば、その対策は原因と考えられる抗生物質の投与中止だけで十分であると思われる。

各種抗生物質と出血傾向の発現頻度は本邦ではまともな報告は少ないが、LMOX では1,049例中出血凝固異常31例、ビタミンK欠乏症によるものは6例(0.57%)という報告がある<sup>9)</sup>。LMOX 以外の薬剤にはついては、このようにまとまった報告はすくない。

LMOX の投与量については、6g/day 以上の投与例で出血・血液凝固系異常の発生頻度が高くなる傾向があるという報告例がある<sup>9)</sup> 本症でも重症感染症のため6g/day の投与がおこなわれているが、その投与量の設定には十分な考慮を払う必要があると思われる。

出血傾向の症状としては皮下出血、消化管出血が多く報告されているが<sup>3,4)</sup>、膀胱タンポナーゼをきたした血尿は文献上本症が初めてである。

また NMTT 基を有する抗生物質には、投与後飲酒することにより antabuse (disulfiram) 様作用(顔面紅潮、血圧低下、頻脈、悪心、嘔吐)が出現するという報告も散見される<sup>10)</sup>。これは、NMTT 基がアルコール代謝の第二段階で aldehyde dehydrogenase (ALDH) の作用を阻害し、アセトアルデヒドの代謝が円滑に進まず、血中アセトアルデヒドが異常に上昇するためと考えられている<sup>11)</sup> (Fig. 5)。

近年、泌尿器科領域で無水アルコールを用いた治療(腎嚢胞、血管塞栓術等)が普及してきており、このような症例に対する抗生物質の選択には上記のことを十分考慮することが必要である。

以上経口摂取不能の患者への抗生物質の投与のさいには、その抗生物質の適切な選択と投与量の設定、およびビタミンK欠乏に対する十分な観察が必要であると思われた。

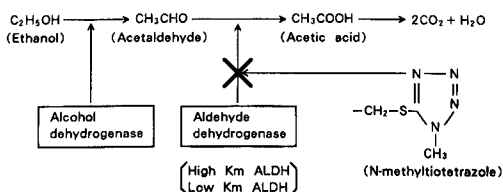


Fig. 5. Metabolism of ethanol and antabuse-like action

## 結 語

- 1) セフェム系抗生物質の3位側鎖 N-methyl-thio-tetrazole 基 (NMTT 基) を有する latamoxef (LMOX) を食餌摂取不能の重症患者に投与することによりビタミンK欠乏性低プロトロンビン血症による肉眼的血尿をきたしたと推察された1症例を報告した。
- 2) 食餌摂取が不能な患者に NMTT 基を有するセフェム系抗生物質を投与する場合、ビタミンK欠乏性低プロトロンビン血症に注意を払い、定期的止血凝固系の検査、さらに PIVKA II の測定をおこなうことが肝要である。
- 3) 抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症に対しては、まずその原因と考えられる抗生物質の投与を中止し、なおかつ改善しない場合ビタミンKの投与を考慮する。

本症例は134回日本泌尿器科学会関西地方会(1991年2月16日、於大阪医科大学)にて発表した。

## 文 献

- 1) 長浜篤宏, 加藤弘巳, 水島 豊, ほか: セフェム系抗生物質により出血傾向を招来したと推察された4症例. 臨床と研究 **64**: 185-189, 1987
- 2) 小池和夫, 小林 裕, 村松 学, ほか: 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
- 3) 東海久子, 加藤啓一, 谷藤方俊, ほか: ラタモキセフナトリウム投与により術後大量出血をきたした1症例. ICUとCCU **13**: 257, 1989
- 4) 本橋信博, 芹沢豊次, 額川一忠, ほか: Latamoxef (LMOX) 投与後、ビタミンK欠乏による消化管出血を併発した急性腎不全の1例. 日腎誌 **30**: 1453-1454, 1988
- 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**: 61-67, 1984
- 6) Lipsky JJ: N-methyl-thio-tetrazole inhibition of the gamma carboxylation of glutamic acid: Possible mechanism for antibiotics associated hypoprothrombinaemia. Lancet **2**: 192-193, 1983
- 7) Uotila L and Suttie JW: Inhibition of vitamin K-dependent carboxylase in vitro by cefamandole and its structural analogs. J Infect Dis **148**: 571-578, 1983
- 8) 山田兼雄, 目黒 嵩, 宮地良和, ほか: 多施設における PIVKAL テストによる PIVKA-II の測定成績. 診療と新薬 **22**: 1408-1414, 1985
- 9) 塩野義製薬. ラタモキセフ・ナトリウムの臨床第4相試験—特に血液凝固系におよぼす影響の検討—. 1984
- 10) 迫田喜久男, 佐多卓也, 尾之江剛樹, ほか: セフ

セフェム系抗生物質の Antabuse 様作用と出血傾向について. *J Jpn Hosp Pharm Assoc* 25: 705-710, 1989

- 11) Harada S, Misawa S and Agarwal DP: Liver alcohol dehydrogenase and aldehyde

dehydrogenase in the Japanese: Isozyme variation and its possible role in alcohol intoxication. *Am J Hum Genet* 32: 8-15, 1980

(Received on April 9, 1991)  
(Accepted on June 27, 1991)