

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,

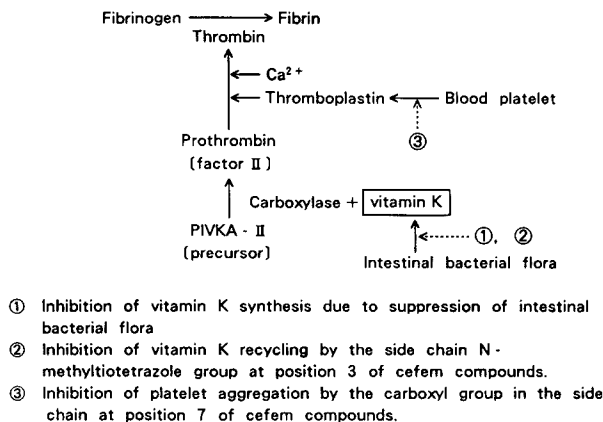


Fig. 2. Mechanism of induction of bleeding tendency by antibiotics

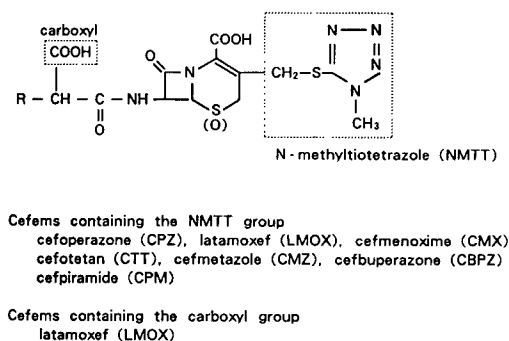


Fig. 3. Chemical structures of cefem group antibiotics with N-methyltetrazole (NMTT) and carboxyl groups

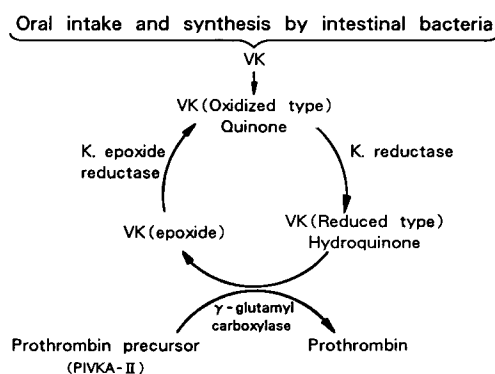


Fig. 4. Vitamin K cycle and biosynthesis of prothrombin

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¹⁾。

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, Lipsky⁶⁾ は NMTT 基がグルタミン酸の γ -carboxylation を阻害しビタミンK欠乏をきたすと述べ, Uotila, Suttie⁷⁾ 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ビンは産生されず, 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単に検討できるようになった⁸⁾ (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 (K₂ 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まった報告は少ないが、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⁹⁾。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、6 g/day 以上の投与例で出血・血液凝固系異常の発現頻度が高くなる傾向があるという報告例がある⁹⁾ 本症でも重症感染症のため6 g/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^{3,4)}、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¹⁰⁾。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¹¹⁾ (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る。

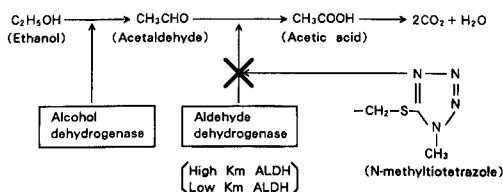


Fig. 5. Metabolism of ethanol and antabuse-like action

結 語

1) セフェム系抗生物質の3位側鎖 N-methyl-thiotetrazole 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、定期的に止血凝固系の検査、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相試験一特に血液凝固系におよぼす影響の検討一. 1984
- 10) 迫田喜久男, 佐多卓也, 尾之江剛樹, ほか: セフ

セム系抗生物質の 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)