

セフメタゾール投与中に重篤な出血イベントを生じた3例

洛和会音羽病院 感染症科

関 雅之・池知 景子・坂口 拓夢・有馬 丈洋・伊藤 航人・青島 朋裕・神谷 亨

【要旨】

近年、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase : ESBL) 産生菌による感染症が増加傾向にあり、カルバペネム系抗菌薬の使用頻度の増加が懸念されている。一方、抗菌薬適正使用の観点から、ESBL産生菌による感染症の非重症例ではセフメタゾール等のセファマイシン系抗菌薬が用いられるようになり、今後その使用頻度の増加が予想される。しかし、セフメタゾールの使用で稀ではあるがビタミンK欠乏、低プロトロンビン血症から重篤な出血が生じることがあり十分な注意が必要とされる。

今回我々は、セフメタゾール投与中に重篤な出血イベントを生じた3例を経験した。3例とも高齢、腎機能障害、低栄養等の背景を有し、出血を契機にビタミンK欠乏が疑われた。また1例は出血が関連して死亡の転帰を辿った。セフメタゾール使用中は致死的な出血傾向が生じうることを認識し、高リスク例ではビタミンK補充やプロトロンビン時間のモニタリングを行うことが重要と考える。

Key words : セフメタゾール、Cefmetazole、ビタミンK欠乏、低プロトロンビン血症

【はじめに】

近年本邦では、第三世代セフェム系抗菌薬を分解する酵素である基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended spectrum β -lactamase : ESBL) を産生する菌による感染症の増加が問題となっている。ESBLの多くは、*Klebsiella pneumoniae*や*Escherichia coli*などが保有する伝達性プラスミド上にコードされているため、同菌種間のみならず腸内細菌科の異なる菌種間にも伝達される可能性がある。

現在、ESBL産生菌による感染症に対する第1選択薬はカルバペネム系抗菌薬とされている¹⁾。しかし、カルバペネム系抗菌薬の使用頻度の増加はカルバペネム耐性腸内細菌科細菌による感染症を増加させる可能性があるという重大な問題を抱えている。そのため、ESBL産生菌感染症に有効なカルバペネム系以外の抗菌薬の使用指針を早急に定める必要があり、いくつかの臨床研究が行われている^{2) 3)}。

現在本邦で使用可能なセファマイシン系抗菌薬のひとつであるセフメタゾールは、好気性グラム陰性桿菌や偏性嫌気性菌などへのスペクトラムを有することから、腹腔内感染症や骨盤内炎症性疾患、術後創部感染症予防などで幅広

く使用されている。

また、ESBL産生菌感染症治療においても非重症例ではカルバペネム系抗菌薬と比較して死亡率、治療成功率、再発などで劣らないという報告が存在する^{2) 3)}。抗菌薬適正使用の観点からも、今後セフメタゾールの使用頻度は本邦で増加していくことが予想される。

一方、セフメタゾールの副作用のひとつとしてビタミンK欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等) がある。セフメタゾール使用に関連した低プロトロンビン血症を含む凝固異常、出血イベントに関する報告はこれまでも複数存在するが、広く認知されていない可能性がある^{4) ~8)}。今回我々は、セフメタゾール使用中に重篤な出血イベントを生じた3例を経験したので報告する。

【症 例】

症例1 : 75歳 男性

既往歴 :

前頭側頭型認知症、左房粘液腫術後、左結石性腎盂腎炎、後縦靭帯骨化症術後、前立腺肥大症、高血圧症

現病歴・臨床経過：

ADLはベッド上寝たきりで胃瘻造設後の状態であり、長期に療養型病院に入院していた（抗凝固薬の使用なし）。当院に入院する約20日前に肺炎を発症し、レボフロキサシンを7日間経口投与された。その後腎機能悪化のため抗菌薬治療は中止されたが、間欠的な発熱が持続した。胃瘻からの経管栄養を増量しても低栄養は進行し、腎機能も増悪傾向で徐々に全身状態が悪化したため精査加療目的に当院に紹介となった。入院時バイタルサインは安定しており出血傾向も認めなかったが、採血では低栄養（アルブミン 2.5 g/dl）、腎機能障害（BUN/CRE 91.8/2.03 mg/dl）、炎症反応上昇（CRP 6.14 mg/dl）がみられた。第5病日より発熱が出現し、尿路感染症または誤嚥性肺炎が疑われた。当院入院時の尿培養からESBL産生大腸菌が検出されていたことから、第6病日より尿路感染症および肺炎に対してセフメタゾール 1回1g 12時間毎の投与が開始された。セフメタゾール開始後は解熱して徐々に活気も出ていたが、第18病日に中等量の鼻出血が生じた。その際の血液検査では、入院時（PT INR 1.22、APTT 38 秒）にはなかった低プロトロンビン血症（PT INR 4.91、APTT 74.9秒）が認められた。血小板数は経過を通して正常であった。低栄養や腎機能障害、感染症といった背景に加え、セフメタゾールを開始したことによりビタミンK欠乏から低プロトロンビン血症に至り出血傾向を呈したと考えた。鼻出血の際の誤嚥によると思われる肺炎も生じていたため、セフメタゾールは中止してビタミンKを投与し、抗菌薬をアンピシリン・スルバクタムに変更した。PT INR、APTTの延長は翌日には改善したが（PT INR 1.44、APTT 39.4 秒）、低酸素血症、CO₂ナルコーシスによる意識障害や腎機能障害の進行から全身状態が急速に悪化し、出血イベントから5日後の第23病日に永眠された。

症例2：83歳 男性**既往歴：**

脳アミロイドアンギオパチー、多発性脳皮質出血、症候性てんかん

現病歴・臨床経過：

脳アミロイドアンギオパチーに関連した脳出血を繰り返し、寝たきりで胃瘻造設後の背景がある。約3年前から自宅

と病院を行き来する生活をしていた（抗凝固薬の使用なし）。当院に入院する約2カ月前に前医で誤嚥性肺炎を発症し、約2週間の抗菌薬加療を受けた。当院入院4日前、MRSA菌血症、膿胸と診断されてセフメタゾール 1回1g 12時間毎及びバンコマイシン 1回1g 12時間毎の投与が開始された。しかし、その後胸水は増加して鼻出血や動脈採血穿刺部の止血困難といった出血傾向が出現したため全身管理目的に当院に紹介となった。来院時口腔粘膜の複数箇所から血液が浸み出ており、血液検査で貧血（Hb 6.3 g/dl）を認め、血小板数は20.3万/ μ lと正常であった。入院翌日にPT INRを測定したところ過延長のため計測不能であり、APTTは173.9 秒であった。当院入院前にはプロトロンビン時間の測定が約2カ月間行われておらず経過の詳細は不明であったが、誤嚥性肺炎の治療中は胃瘻からの栄養も中止となっており、低栄養（アルブミン 2.3g/dl）の状態にセフメタゾールの使用が重なってビタミンK欠乏から低プロトロンビン血症に至り出血傾向を呈したものと考えられた。直ちにセフメタゾールを中止してビタミンKの投与や赤血球輸血を行い、翌日にはPT INRは1.18、APTT 31.9 秒まで改善した。一時は小康状態となったが、著しい上下肢の拘縮のために感染症コントロールのための胸水ドレナージを安全に施行することが困難であり、Best Supportive Careの方針となった。徐々に全身状態は悪化して第61病日に永眠された。

症例3：87歳 女性**既往歴：**

アルツハイマー型認知症、高血圧症、慢性腎臓病、鉄欠乏性貧血、変形性腰椎症

現病歴・臨床経過：

独居でアルツハイマー型認知症があり、屋内歩行はできるが食事や更衣、入浴には介助を要する状況であった（抗凝固薬の使用なし）。当院に入院する12日前に自宅内で転倒した。その後、トイレ歩行も困難となりADLが低下していた。来院前日にトイレ内で転倒し、左側臥位の状態で動けなくなった。翌日の朝、様子を見に来た娘に発見され当院に救急搬送となった。来院時33.9℃と低体温があったが、意識は家族からみても普段通りであった。軽度の頰脈は認められたが、その他のバイタルサインに特記すべき異常は認めなかった。身体診察では入院時に出血傾向を疑う異常所見

はみられなかった。偶発性低体温症に加えて尿路感染症を併発しており、アンピシリン・スルバクタムの投与が開始された。入院時の血液培養および尿培養からESBL産生大腸菌が検出されたため、第5病日より抗菌薬をセフメタゾール1回2g 12時間毎に変更した。セフメタゾール開始後尿路感染症の治療経過は良好であったが、セフメタゾール開始から8日目に当たる第12病日に性器出血が出現した。婦人科にコンサルトの上経過観察の方針となった。第13病日には貧血が進行 (Hb 3.9 g/dl) しており、血小板数は18.7万/ μ lと基準値内であったが入院時 (PT INR 1.26、APTT 28.9秒) にはなかった低プロトロンビン血症 (PT INR 8.31、APTT 60.5 秒) を認めた。入院12日前の転倒を契機に食事摂取が困難となっており、入院後の血液検査ではビタミンB1も16 ng/mlと低値で低栄養状態であった。腎機能障害 (BUN/CRE 48.1/1.51 mg/dl) も存在しており、セフメタゾールの使用も重なってビタミンK欠乏から低プロトロンビン血症に至り出血傾向を呈したものと考えられた。直ちにセフメタゾールを中止してビタミンKやトラネキサム酸の投与を行い、翌日にはPT INRは1.27、APTTは27.6秒まで改善した。救命のためには輸血や外科的介入も含めた全身管理が必要な状況であったが、家族と相談の上中心静脈路確保や輸血は行わずBest Supportive Careの方針となった。第36病日に突然徐脈から心停止となり永眠された。

【考 察】

今回我々が経験した3例は、いずれも当院入院中に出血傾向を呈した。出血傾向とは「異常な出血あるいは止血が困難である病的状態」と定義されるが、血管とその周囲組織、血小板、凝固因子、線溶系の単独あるいは複合的な異常により起こり、様々な疾患・病態が原因となる。今回の3例では、いずれも出血に関わる先天性異常は指摘されておらず、セフメタゾール投与中に新規の出血傾向がみられた。また、3例ともに出血時の血小板数は保たれていた一方で、プロトロンビン時間、APTTの延長を認めた。出血傾向の原因として、ワーファリンの使用や肝疾患、ビタミンK欠乏が鑑別に挙げられたが、3例ともにワーファリンを含めた抗凝固薬の使用や肝疾患の併存はなく、ビタミンKの補充により翌日には速やかにプロトロンビン時間、APTTが正常化したことから、感染症を背景とした播種性血管内凝固症候群

(DIC) ではなく、ビタミンK欠乏による凝固障害が出血の原因と考えられた。

一部の凝固因子はビタミンKが存在しないと活性を發揮できないためビタミンK依存性凝固因子と呼ばれる。「K」の語源はオランダ語のKoagulation (英語のCoagulation) に由来しており、凝固に関わる重要なビタミンといえる。ビタミンK依存性凝固因子には第Ⅱ・第Ⅶ・第Ⅸ・第Ⅹ因子が存在する。これらの前駆体蛋白は、N末端領域のグルタミン酸残基が γ -グルタミルカルボキシラーゼにより γ -カルボキシグルタミン酸残基に変換されることによって活性型凝固因子となる。ビタミンKはこの γ -グルタミルカルボキシラーゼの補酵素として働くため、ビタミンKが欠乏すると凝固因子の活性化が阻害され、正常の凝固因子活性を持たない蛋白 (protein induced by vitamin K absence or antagonist : PIVKA) となり、プロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が延長して凝固異常から出血傾向をきたす。ビタミンK依存性凝固因子の中でも特に第Ⅶ因子の半減期 (6-8時間) は他と比較して極めて短いため、ビタミンK欠乏時にはまず第Ⅶ因子欠乏が生じプロトロンビン時間の延長が先に起こる⁹⁾。

ワーファリンは、ビタミンKの代謝サイクル内でビタミンKリダクターゼやビタミンKエポキシドリダクターゼを阻害することでプロトロンビン時間を延長させる。同様にセフメタゾール・セフォテタン・セファマンドール・セフォペラゾン・モキサラクタムといったN-methylthiotetrazole (NMTT) 基を側鎖に有する抗菌薬もビタミンKエポキシドリダクターゼを阻害することでプロトロンビン時間を延長するのではないかと考えられている¹⁰⁾。

従って、セフメタゾールによるプロトロンビン時間の延長は、抗菌薬使用によるビタミンK代謝の阻害やビタミンKの供給源である腸管内細菌叢の減少により生じると考えられ、食事摂取量低下によるビタミンK欠乏、その他、高齢・低栄養・腎疾患・肝疾患によるビタミンK貯蔵量の減少がリスク因子となりうる¹¹⁾。

日本における市販後調査 (1989年実施) の報告では、セフメタゾール投与中の低プロトロンビン血症は118,138人中1人に生じたのみであった¹²⁾。しかし、その後報告されたセフメタゾール使用による低プロトロンビン血症は11例あり、ほとんどの例で低プロトロンビン血症は出血症状を契機に

判明しており、セフメタゾールの投与開始日から低プロトロンビン血症の判明あるいは出血症状出現までの中央値は8.1日であった。診断後にビタミンKの投与を行うことで救命できている例がほとんどで、死亡例は1例のみであった¹¹⁾。

今回我々が経験した3例では、年齢の中央値は83歳といずれも高齢であり、低栄養や腎機能障害も存在しており、抗菌薬投与に関連するビタミンK欠乏の高リスク群であった¹³⁾。また低プロトロンビン血症の存在はいずれも出血症状を契機に判明しており、セフメタゾール投与開始から診断までの日数の中央値は8日（最短4日、最長13日）で過去の報告と同様であった。3例全てで診断後直ちにセフメタゾールを中止の上ビタミンKの投与が行われ、翌日には低プロトロンビン血症は改善された。しかしその後1例は出血性ショックにより死亡し、2例は原疾患の悪化により2カ月以内に死亡した。

抗菌薬使用に関連した低プロトロンビン血症における未解決の問題のひとつは、どの抗菌薬がどのくらいの頻度で臨床上問題となる低プロトロンビン血症を引き起こしうるのかが不明なことである。今回我々はセフメタゾール使用中に高度の出血傾向をきたした3例を経験したが、セフメタゾール以外にも同様の注意を要する抗菌薬があるかもしれない。また、抗菌薬使用に関連する低プロトロンビン血症はビタミンKの予防投与で防ぐことが可能であるが、どんなリスク因子を持った患者に投与することが妥当であるのかは未だ結論が出ていない¹³⁾。ビタミンK欠乏症の診断にはビタミンK値の測定やPIVKA-II（ビタミンK欠乏により産生が促される凝固活性を持たない第Ⅱ因子）の測定が有用とされている¹⁴⁾。しかし、これらの項目は結果判明までに時間を要する事が多く、臨床現場では実用的ではないだろう。背景や臨床経過からビタミンK欠乏を生じるリスクが高いと考えられる患者にセフメタゾールを使用する場合には、ビタミンKの予防投与やプロトロンビン時間のモニタリングを行う必要があるかもしれない。

【結 語】

ESBL産生菌による感染症が増加する中、セフメタゾールの使用頻度は今後本邦で増加していく可能性がある。頻度は低いものの、ときにセフメタゾールの使用により重篤な出血イベントが起こり得ることを認識し、高齢者・低栄養・

腎疾患・肝疾患などを有する高リスクと考えられる症例ではビタミンKの予防投与やプロトロンビン時間のモニタリングを行う必要があるかもしれない。

【参考文献】

- 1) Paterson DL et al : Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia : implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis. 2004 Jul 1 ; 39 (1) : 31-7.
- 2) Yasufumi Matsumura et al : Multicenter Retrospective Study of Cefmetazole and Flomoxef for Treatment of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Escherichia coli Bacteremia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015 ; 59 (9) : 5107-13.
- 3) Takahiko Fukuchi et al : Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae comparing with carbapenems. 2016 ; 16 (1) : 427.
- 4) Nichols RL et al : Coagulopathy associated with extended-spectrum cephalosporins in patients with serious infections. Antimicrob Agents Chemother. 1987 ; 31 : 281-5.
- 5) Holloway WJ et al : Cefmetazole treatment of intra-abdominal infection. J Antimicrob Chemother. 1989 ; 23 : 47-54.
- 6) Breen GA et al : Hypoprothrombinemia associated with cefmetazole. Ann Pharmacother. 1997 ; 31 : 180-4.
- 7) Shimada K et al : Vitamin K deficiency in patients receiving parenteral cephem antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1984 ; 14 (Suppl B) : 325-30.
- 8) Sakamoto S et al : A suspicious case of massive hemorrhaging from an epidural puncture aperture resulting from coagulopathy caused by vitamin K deficiency associated with fasting and antibiotics. J Japan Soc Pain Clin. 2012 ; 19 : 519-22.
- 9) 朝倉英策 : 臨床に直結する血栓止血学 : 2-6、中外医学社、2013
- 10) Li-Ju Chen et al : Use of Hypoprothrombinemia-Inducing Cephalosporins and the Risk of Hemorrhagic Events : A Nationwide Nested Case-Control Study. PLOS ONE.

- 2016 ; DOI : 10. 1371/journal. pone. 0158407
- 11) Nobuhiro Kodama et al : A suspicious case of cefmetazole-induced hypoprothrombinemia. J Gen Fam Med. 2017 ; 18 : 258-260.
- 12) Saito A et al : Cefmetazole postmarketing surveillance in Japan. J Antimicrob Chemother. 1989;23(Suppl D) :131. 9.
- 13) Shevchuk YM et al: Antibiotic-associated hypoprothrombinemia : a review of prospective studies, 1966-1988. Rev Infect Dis. 1990 ; 12 : 1109-26.
- 14) 飯塚敦夫 : 血液凝固検査 PIVKA-II. 小児内科 : 30増 : 83-4、1998