

Cefmetazole による凝固機能障害と背景因子の検討～単施設後方視的研究～

立石 翼¹⁾・根石 茉実¹⁾・滝波 昇悟¹⁾・今滝 修²⁾・羽井佐 実³⁾・上原 慎也⁴⁾

¹⁾ 川崎医科大学総合医療センター薬剤部*

²⁾ 同 中央検査部

³⁾ 同 外科

⁴⁾ 同 泌尿器科

受付日：2025 年 2 月 7 日 受理日：2025 年 7 月 7 日

セファマイシン系抗菌薬の cefmetazole (CMZ) は、その構造中に N-methylthiotetrazole 基 (NMTT 基) を有しており、ビタミン K エポキシド還元酵素を阻害し、ビタミン K の代謝を阻害することで血液凝固系に影響を与えることが知られている。これにより、プロトロンビン時間-国際標準化比 (PT-INR) の延長がみられ、出血リスクの増大が問題となる。NMTT 基を有する抗菌薬による PT-INR 延長の症例報告は散見されるが、多数例での延長時期や背景因子などをまとめた報告は少ない。本研究では、CMZ を使用した患者 149 名を対象に、CMZ 投与開始後の PT-INR 延長の有無や延長時期などについて後方視的に調査した。PT-INR は、CMZ 投与前は 1.05、CMZ 投与後は 1.09 で有意に延長 ($p < 0.01$)。高齢 (70 歳以上) 患者 ($n=104$)、腎機能障害 ($60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満) 患者 ($n=55$)、周術期に CMZ を使用した患者 ($n=94$) でも CMZ 投与開始後に PT-INR の有意な延長がみられた (それぞれ、 $1.05 \text{ vs. } 1.16$, $p < 0.01$, $1.05 \text{ vs. } 1.14$, $p=0.03$, $1.02 \text{ vs. } 1.09$, $p < 0.01$)。CMZ 使用患者の PT-INR 延長の中央値は 0.21 (IQR, $0.15 \sim 0.28$) であった。PT-INR の延長は、85.7% の患者で CMZ 開始 2 日以内にみられ、早期の PT-INR モニタリングが有用であることが示唆された。一方、CMZ 中止後 PT-INR が投与前の値に改善するまでに中央値で 3 日間を要したため、出血イベントを回避するためには PT-INR の延長がみられた場合には早期に CMZ を中止する必要がある。CMZ は術後感染予防抗菌薬として広く使用されており、特に抗凝固薬を内服している頻度が高くなる高齢者が周術期に CMZ を使用する場合は術後 3 日間程度の PT-INR 測定が適切と考えられた。

Key words: cefmetazole, cephamycin, coagulopathy, prothrombin time, risk factor

はじめに

抗菌薬の使用が凝固系に影響を与えることは広く知られており、一部の抗菌薬は血小板の機能に影響を与えたり、ビタミン K の代謝に影響するなどして、血液凝固能を低下させる¹⁾。Cefmetazole (CMZ) は構造中に N-methylthiotetrazole 基 (NMTT 基) を有しており、NMTT 基を有する抗菌薬はビタミ

ン K の代謝サイクルにかかわるビタミン K エポキシド還元酵素を阻害することで、ビタミン K の代謝を阻害することが知られている¹²⁾。その結果、CMZ により還元型ビタミン K が減少し、ビタミン K 依存性タンパク質 (Vitamin K-dependent proteins) の活性化が阻害され、凝固因子の第 II 因子、第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子の合成が阻害される³⁾。凝固因子の減少はプロトロンビン時間-国際

*岡山県岡山市北区中山下 2-6-1

標準化比 (PT-INR : prothrombin time-international normalized ratio) の延長をもたらす⁴⁾。

PT-INR が 4.5 以上に延長すると出血リスクが高まる⁵⁾と報告されているが、CMZ による PT-INR 上昇の具体的な程度については十分検討されていない。本研究では、CMZ を投与した患者を対象に PT-INR 延長の有無およびその程度、発現・改善のタイミングおよびその原因について検討した。

1. 対象と方法

1. 対象

2022 年 11 月 1 日～2023 年 4 月 30 日までの 6 カ月の間に川崎医科大学総合医療センター（以下、当施設）で CMZ の投与を受けた患者のうち、投与前後に PT-INR を測定していた患者 149 名を対象に、後ろ向きのカルテ調査を行った。NMTT 基を有する抗菌薬は、CMZ, latamoxef, cefoperazone, cefmenoxime, cefamandole, cefotetan など複数存在するが、本研究では当施設において最も広く使用されている CMZ を対象とした。

2. 方法

調査項目は年齢、体重、性別、腎機能、CMZ 投与前後の PT-INR、プロトロンビン時間 (prothrombin time : PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : APTT)、PT 活性、CMZ 投与期間、CMZ の投与量、併用または前治療として使用された抗菌薬の有無（経静脈的抗菌薬のみを対象とし、内服抗菌薬および抗真菌薬は含まない）、PT-INR に影響を与える薬剤 (CMZ 投与 1 週間以内のワルファリンカリウムとビタミン K 製剤のいずれかまたは両方) 併用の有無、食事の有無 (CMZ 投与期間中に経腸栄養を含め絶食であったかどうか)、下痢症状 (Bristol score 6 以上) の有無、播種性血管内凝固症候群 (JSTH 診断基準 2017⁶⁾ で判定) の有無、周術期使用 (手術日から術後 3 日目まで) の有無とした。凝固機能を示す検査値 (PT-INR, PT, PT 活性, APTT) は、周術期に週 3 回以上モニタリングした患者を対象とした。PT-INR のベースライン値は、CMZ 投与開始前 7 日以内に実施された検査のうち最も CMZ 投与に近い日 (原則として投与開始前日または当日朝) の値を用いた。延長後の PT-INR は、CMZ 投与期間中に測定された値の最大値とし、その変化幅を延長幅とした。PT-INR がベースラインからどの程度延長

したものを有意と考えるかを示した文献はないため、PT-INR が 0.1 以上延長した場合を「延長あり」と定義した。また、PT-INR が最大値を示した日を「延長時点」とし、その後の PT-INR がベースライン ± 0.05 以内に回復した日を「改善」とみなし、日数を算出した (日数計測は CMZ 投与開始日を Day 0 とし、暦日でカウントした)。PT-INR は原則として術後週 3 回以上の頻度で測定されていたが、上記定義に基づき、CMZ 投与前・投与中・投与中止後のデータが存在する患者を解析対象とした。抗凝固薬は、ワルファリンカリウムの他、直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anti coagulants : DOAC) としてアピキサバン、エドキサバン、リバーロキサバン、ダビガトランを対象とした。ワルファリンカリウム服用患者については、PT-INR のベースラインおよび延長幅は休薬中か否かにかかわらず同様に算出した。ただし、休薬状況と投与量についてはカルテ記載に基づき、休薬あり・継続投与ありに分類して補助的に解析を行った (主解析では休薬状況による除外は行っていない)。

3. 評価項目

一次評価項目として CMZ 投与前後の PT-INR について比較した。二次評価項目として PT-INR 延長群と非延長群の 2 群間で背景因子を比較した。具体的な調査項目は高齢 (70 歳以上)、抗凝固薬の併用、腎機能障害 (60 mL/min/1.73 m² 未満)、他の抗菌薬の前投与、食事摂取不能患者、下痢、周術期の使用、耐性菌検出の有無とした⁷⁾。また、CMZ 投与前後の PT-INR 延長幅について、抗凝固薬内服群と非内服群で比較を行った。さらに PT-INR が最大値に延長するまでに要した日数と、PT-INR が投与前の値に改善するまでに要した日数を検討した。

4. 統計学的手法

統計学的手法としては、抗菌薬投与前後の PT-INR の比較に関しては対応のある t 検定、延長群と非延長群における各項目の比較には Mann-Whitney U 検定 (連続変数)、 χ^2 検定 (頻度)、Fisher の正確確率検定を用いた。統計解析は MATLAB R2022b (MathWorks Inc., Natick, MA, United States) を使用した。有意水準は 5% とした。

5. 倫理的配慮

本研究は、川崎医科大学・同附属病院倫理委員会にて承認されている。(承認番号 : 6070-00)

Table 1. Clinical characteristics of the patients in this study

Characteristics	Patient (n = 149)
Age [years]	
median (IQR)	76 (66-82)
Elderly (≥ 70 years)	
number (%)	104 (69.8%)
Male	
number (%)	90 (60.4%)
Body weight [kg]	
median (IQR)	52.1 (45.6-61.3)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	
median (IQR)	67.5 (50.7-82.3)
Renal function (eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²)	
number (%)	55 (36.9%)
CMZ dosage [g/day]	
median (IQR)	2 (2-3)
CMZ dosing duration [days]	
median (IQR)	4 (2-6)
Concomitant oral anticoagulant administration	
number (%)	27 (18.1%)
Prior exposure to other antibiotics	
number (%)	17 (11.4%)
Fasting	
number (%)	21 (14.0%)
Diarrhea	
number (%)	7 (4.7%)
CMZ for prophylaxis of surgical site infection	
number (%)	94 (63.1%)
DIC	
number (%)	3 (2.0%)

eGFR: estimated glomerular filtration rate; CMZ: cefmetazole; DIC: disseminated intravascular coagulation

Table 2. Comparison of the results of coagulation tests before and after CMZ administration

	Before the start of CMZ administration	After the start of CMZ administration	p-value
PT-INR (IQR)	1.05 (0.99-1.16)	1.09 (1.03-1.23)	< 0.01
PT (Second, IQR)	12.1 (11.5-13.4)	13.0 (12.1-14.3)	< 0.01
PT activity (%; IQR)	92.5 (76.2-100.6)	80.3 (67.6-93.0)	< 0.01
APTT (Second, IQR)	27.15 (25.30-30.65)	28.50 (27.00-31.98)	< 0.01

p-values obtained by Mann-Whitney's U test

CMZ: cefmetazole; PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio; PT: prothrombin time; PT activity: prothrombin time activity; APTT: activated partial thromboplastin time

II. 結果

対象患者の患者背景は Table 1 に示す。CMZ 以外の抗菌薬が併用された症例はなかった。他の抗菌薬の前投与は 17 例あり、tazobactam/piperacillin 7 例、sulbactam/ampicillin 3 例、levofloxacin 2 例、meropenem 5 例であった。ESBL 産生菌の感染者/保菌者はそれぞれ 16 例と 5 例であった。抗凝固薬

内服患者のうち、9 名はワルファリンカリウムであり、その中の 4 名は CMZ 使用時に休薬していた。ワルファリンカリウム内服患者の内訳は、PT-INR 延長群 5 名、非延長群 4 名であった。その他の 18 名は DOAC を内服していた。ビタミン K 投与症例はいなかった。CMZ 投与中に絶食であったのは 6 例で、手術当日のみ絶食していたのは 7 例であった。

Table 3. Comparison of the patients' clinical characteristics between the non-extension and extension groups

PT-INR	Non-extension group (n = 89)	Extension group (n = 60)	p-value
Age [years]			
median (IQR)	76 (65-81)	77 (71-84)	0.25
Elderly (≥ 70 years)			
number (%)	56 (62.9%)	48 (80.0%)	0.02
Gender			
number (%)	Male: 52 (58.4%) Female: 37 (41.6%)	Male: 38 (63.3%) Female: 22 (36.7%)	0.55
Body weight [kg]			
median (IQR)	53.5 (44.5-61.5)	51.8 (45.6-61.0)	0.77
eGFR (mL/min/1.73 m ²)			
median (IQR)	68.5 (52.2-79.5)	65.5 (44.8-85.3)	0.99
Renal function (eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²)			
number (%)	33 (37.1%)	22 (36.7%)	0.96
CMZ dosage [g/day]			
median (IQR)	2 (2-3)	2 (2-3)	0.60
CMZ dosing duration [days]			
median (IQR)	4 (2-6)	5 (3-6)	0.09
Concomitant oral anticoagulant administration			
number (%)	12 (13.5%)	15 (25.0%)	0.06
Prior exposure to other antibiotics			
number (%)	5 (5.6%)	12 (20.0%)	0.02
Fasting			
number (%)	11 (12.4%)	10 (16.7%)	0.48
Diarrhea			
number (%)	4 (4.5%)	3 (5.0%)	0.59
CMZ for prophylaxis of surgical site infection			
number (%)	57 (64.0%)	37 (61.7%)	0.76
DIC			
number (%)	2 (2.2%)	1 (1.7%)	0.64

p-values obtained by Mann-Whitney's U test, chi-square test and Fisher's exact test.

PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio; eGFR: estimated glomerular filtration rate; CMZ: cefmetazole; DIC: disseminated intravascular coagulation

Table 4. PT-INR before and after CMZ administration in the clinical subgroups

Background	PT-INR before CMZ administration median (IQR)	PT-INR after CMZ administration median (IQR)	p-value
Elderly (≥ 70 years)	1.05 (1.00-1.17)	1.16 (1.06-1.28)	< 0.01
Renal function (eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²)	1.05 (1.01-1.23)	1.14 (1.05-1.32)	0.03
Concomitant oral anticoagulant administration	1.15 (1.06-1.25)	1.23 (1.13-1.56)	0.07
Fasting	1.07 (1.04-1.20)	1.23 (1.05-1.34)	0.07
Diarrhea	1.17 (1.08-1.21)	1.23 (1.07-1.49)	0.61
Prior exposure to other antibiotics	1.07 (1.04-1.22)	1.16 (1.05-1.37)	0.31
CMZ for prophylaxis of surgical site infection	1.02 (0.98-1.10)	1.09 (1.04-1.22)	< 0.01

p-values obtained by Mann-Whitney's U test

PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio; CMZ: cefmetazole; eGFR: estimated glomerular filtration rate

CMZ 投与前後の凝固機能の推移を Table 2 に示す。CMZ 投与前の PT-INR の中央値は 1.05 (IQR, 0.99~1.16), 投与後の PT-INR は 1.09 (IQR, 1.03~1.23) で有意な延長がみられた ($p < 0.01$)。次に CMZ 投与後の PT-INR 延長の有無により患者を延長群および非延長群に分類し, 年齢, 性別, 基礎疾患, 腎機能などの臨床背景について比較を行った。その結

果を Table 3 に示す。延長群の高齢者の割合は 80.0%, 非延長群は 62.9% で PT-INR 延長群のほうに有意に多かった ($p = 0.02$)。他の抗菌薬の前投与は延長群で 20.0%, 非延長群で 5.6% であり延長群に有意に多かった ($p = 0.02$)。

背景因子ごとの PT-INR の比較を Table 4 に示す。各背景因子において有意な延長がみられたのは, 高

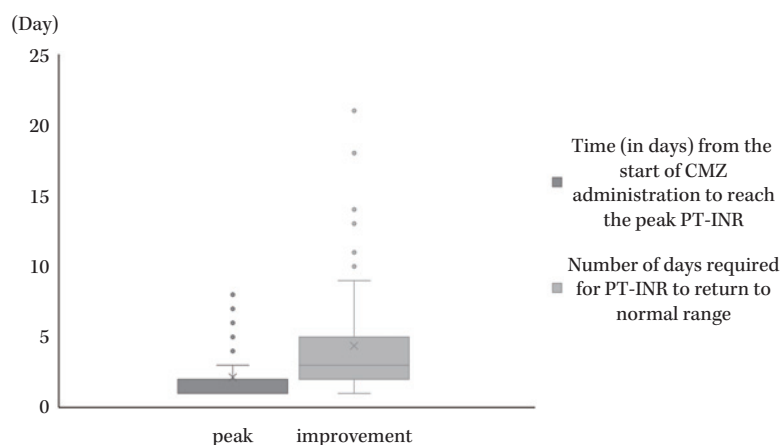


Fig. 1. Time (in days) from the start of CMZ administration to reach the peak PT-INR and the number of days required for return of PT-INR to normal range (mean values)

齢患者 ($p < 0.01$), 周術期に CMZ を使用した患者 ($p < 0.01$) および腎機能障害患者 ($p = 0.03$) であった。

CMZ による PT-INR 延長の程度や延長した投与日数, 改善した日数を Fig. 1 に示す。PT-INR 延長時の CMZ 投与日数 (中央値) は 1 日 (IQR, 1~2) であり, 85.7% が CMZ 投与開始後 2 日以内に PT-INR は最大になっていた。PT-INR が CMZ 投与前に戻るまでの日数 (中央値) は 3 日 (IQR, 2~5) であった。CMZ 投与による PT-INR の変化 (中央値) は 0.21 (IQR, 0.15~0.28) であった。抗凝固薬内服患者における PT-INR 延長幅 (中央値) は 0.25 (IQR, 0.18~0.66), 非内服患者では 0.19 (IQR, 0.13~0.27) であり, 抗凝固薬内服患者において有意差が認められた ($p = 0.04$)。ただし, 延長群における抗凝固薬内服率に有意な偏りはなかった。

III. 考察

本研究では, NMTT 基を有する抗菌薬である CMZ を投与された患者において, PT-INR の延長がどのように発現し, どのような背景因子が影響するかを後方視的に検討した。その結果, CMZ 投与により PT-INR が有意に延長することが明らかとなり, これは先行研究における報告と矛盾しない^{3,7,8)}。さらに, PT-INR 延長の有無による患者群間の比較 (Table 3) および臨床背景別のサブグループ解析 (Table 4) から, 高齢, 腎機能障害, および周術期の CMZ 使用が, PT-INR 延長の出現頻度や程度に影響を与える背景因子であることが示唆された。ま

た, PT-INR 延長は 85.7% の症例で投与開始から 2 日以内に出現し, CMZ 中止後は中央値で 3 日以内に回復するという, PT-INR 変動の時間的推移も明らかにした。

本研究の新規性は, PT-INR の延長が CMZ 投与後のさわめて早期に生じること, ならびにその後の自然回復までの時間を具体的に示した点にある。また, PT-INR 延長の程度および頻度に影響する明確な背景因子 (高齢・腎機能障害・周術期) を後方視的に抽出した点も, 臨床的意義の高い新たな知見といえる。これらの結果は, CMZ を使用する際の出血リスク管理やモニタリング体制の設計に対して, 具体的なエビデンスを提供するものである。

CMZ は標準的な消化器系の術後感染予防を目的とした抗菌薬の一つとして頻用されており^{9~11)}, 血液凝固系への影響は重要な課題である。CMZ 投与後の PT-INR の有意な延長は, 高齢者, 腎障害, 周術期 CMZ 予防投与という背景因子が関連していた。これらの患者群において, PT-INR 延長のリスクが高いことが示唆された。一方で, PT-INR が有意に延長した症例は, 抗菌薬治療を受けていた割合が有意に多かったことから, 抗菌薬の治療的投与が交絡している可能性が考えられた。

本研究における高齢者の基準としては, ワルファリンカリウム内服患者における PT-INR の目標値が, 70 歳以上では 1.6~2.6 であり 70 歳未満で 2.0~3.0 と目標値が変わることから, 70 歳以上を高齢者とした¹²⁾。本研究では, 70 歳以上の高齢者において,

PT-INRの有意な延長がみられており、生理機能の低下によるCMZの血中濃度上昇やビタミンKの摂取量不足が影響していると考えられる¹³⁾。また、抗凝固薬はPT-INRを延長させる作用があるため、CMZとの併用時には相加的な影響により出血リスクが増加する可能性がある。本研究では、CMZ投与によって抗凝固薬内服患者のPT-INR延長幅が非内服患者より大きかったが、延長群と非延長群における内服率に差はみられなかったことから、抗凝固薬の影響は限定的と考えられる。これは、ワルファリンカリウム休薬中の症例が多く、またPT-INRが週3回以上測定されていたため早期に異常を検出・対応できた可能性もある。したがって、抗凝固薬内服は有意に関連していた可能性があるが、本研究においては単独のリスク因子とはなり得なかった。また、先行研究では食事摂取の低下した患者においてビタミンK欠乏を来し血液凝固系に影響を与えるとの報告もある¹⁴⁾が、本研究では食事摂取不能患者に有意な関連はみられなかった。

CMZによるPT-INR延長に影響する因子について以下に考察する。まず、高齢者は、臓器機能の低下や併存疾患の増加により、薬物代謝が遅延することが多い。このため、CMZの血中濃度が上昇し、ビタミンK代謝阻害の影響が大きくなる可能性がある。また、ビタミンKの摂取自体も不足することが報告されている¹³⁾。さらに、高齢者は多くの薬剤を併用することが多く、薬物相互作用のリスクも高い。これにより、CMZ投与時に特に慎重なモニタリングが必要であることが示唆された。次に、腎機能障害を有する患者では、ビタミンK代謝が遅延する可能性があり¹⁵⁾、CMZによるビタミンK代謝の阻害が重なることでPT-INR延長が生じるリスクが高まると考える。本研究では、腎機能障害患者において有意なPT-INR延長が確認された。したがって、腎機能が低下した患者では、CMZの投与により比較的短期間でも凝固能異常を生じやすく、注意が必要である。最後に、手術に伴うリスクがあげられた。CMZは下部消化管手術の術後感染予防抗菌薬として「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン⁹⁾」で推奨されていることもあり広く使用されている^{10,11)}。PT-INRの延長はCMZ投与開始2日目までにみられることが多いことが今回確認された。術後感染予防を目的とした短期投与に

おいては、延長幅は軽度であり、CMZ中止後速やかに改善した例が大半であったため、ガイドライン（術前単回もしくは術後24時間以内の投与が推奨^{16,17)}）を遵守していればCMZがPT-INRに与える臨床的リスクは低いと考える。CMZを術後感染予防として使用する際には、CMZ投与前にベースラインのPT-INRを確認し、投与期間中（特に48時間以内）には少なくとも1回のモニタリングを行うことが望ましいと考えられる。これは、既存の一般的推奨に加え、本研究において早期の延長リスクが実証されたことに基づく提言である。また、PT-INR延長が中止後速やかに改善した点からも、異常がみられた際には早期にCMZを中止する判断が重要であり、モニタリングは単にリスクの把握にとどまらず、対応策の選択にも寄与することが示唆された。

CMZ投与によるPT-INR延長時のCMZ投与日数（中央値）は1日（IQR, 1~2）である。これは、CMZ投与翌日または翌々日に実施された定期的な凝固系モニタリングの結果として延長が検出されたものであり、実際の延長はCMZ投与後のごく早期に生じていることを示唆する。当施設では術後の凝固系検査は原則として週3回以上の頻度で行われており、PT-INR延長は投与当日~3日目までに出現する症例が大多数であった。したがって、本研究で示された延長日数は、測定スケジュールの影響ではなく、CMZによる早期の薬理的影響を反映しているものと考えられる。このような変化は、単に長期使用による累積効果ではなく、投与直後から起こる代謝的变化や薬剤の影響を反映している可能性がある。CMZ投与により、術後患者、特に高齢者では、PT-INRが短期間の投与で有意に延長していた。PT-INRの延長幅は中央値で0.21（IQR, 0.15~0.28）であり、凝固延長の程度は軽度であり、かつCMZ投与中止で速やかに回復していた。しかし、一部の症例で術後感染症などによりCMZの継続、長期投与が必要な場合には凝固系への影響が懸念される。最大でPT-INRが6.65まで延長した症例もあり、出血を起こすおそれのある症例が存在した。このようにCMZによる凝固延長には個体間の差が大きく、出血傾向には注意が必要である。リスクのある症例では、出血性合併症への注意や抗菌薬の変更を検討する必要がある。CMZ投与のPT-INRへの影響に

について知っておくことの臨床的意義は大きいと考えられる。また、CMZ投与により延長したPT-INRは、約60%の症例で3日以内に改善しており、投与3日以内は特に注意して観察する必要があるとともにPT-INRが大きく延長した際はCMZの速やかな中止が望ましい。ビタミンK拮抗性の抗凝固薬は、PT-INRの正常化に5日程度必要であることが知られ、手術の5日前より休薬することが推奨されている¹⁸⁾。CMZの中止後にPT-INRの改善がみられなかった症例は確認されなかったため、CMZ休薬で早期にPT-INRの改善がみられない場合には、重大な出血のリスクを避けるため、ビタミンKの補充を行うことも積極的に検討するべきである。

本研究の結果から、CMZ投与に伴う凝固能異常のリスクを低減するためには、以下の臨床対応が重要であると考えられる。まず、CMZ投与を予定する患者に対しては、投与前に必ずベースラインのPT-INRを測定し、比較指標を確保することが重要である。次に、CMZ投与後は85%以上の症例で2日以内にPT-INR延長が出現していたことから、投与後2~3日以内に少なくとも1回のPT-INR測定を行う体制を整備する必要がある。さらに、延長が認められた場合には、CMZの継続可否を速やかに判断し、可能であれば他の抗菌薬への変更や、ビタミンK補充の検討を行うべきである。最後に、特に高齢者や腎機能障害を有する患者、周術期で絶食や栄養摂取が不十分な症例では、短期間の投与であっても凝固異常が出現する可能性があるため、これらの患者群にはより重点的なモニタリングを実施する必要がある。上記の対応は、CMZ投与中における凝固機能異常の発現と回復の時間的推移、ならびに背景因子に基づく解析結果から導かれたものであり、従来の一般的な使用指針を補強し、実際の臨床判断に資する具体的な指標となることが期待される。

本研究の限界は、後方視的研究であるため、交絡因子やバイアスの存在が懸念され、因果関係を明確にするためには前向き研究が必要である。前向き比較研究ではないため、治療経過における食事や薬剤の影響はコントロールされておらず、手術など外科的侵襲の影響が十分に除外できていない。また、CMZによるPT-INR延長のメカニズムをさらに解明するために、ビタミンK代謝に関する詳細な研

究が求められる。さらに、個々の症例における、薬物代謝能については検討できておらず、詳細なメカニズムについては評価できていない。本研究には、抗凝固薬を内服中の患者が含まれており、これらの薬剤は直接的にPT-INRに影響を与える可能性がある。CMZ投与前後でのPT-INR延長幅に関しては抗凝固薬内服群と非内服群で有意差はみられなかったが、交絡因子の可能性は否定できない。特にワルファリンカリウム内服患者では、休薬のタイミングや再開の有無によって個体間の差が生じる可能性があり、今後は抗凝固薬を除外した症例での検討や、層別解析を用いた前向き研究が望まれる。加えて、CMZに限定した解析であり、他のNMTT基を有する抗菌薬との比較は行っていない。NMTT基を有する抗菌薬は、理論的にはいずれの薬剤でもPT-INR延長が生じ得る。しかしながら、薬物ごとの血中濃度推移、半減期、排泄経路、使用実態などが異なることから、CMZ特有の影響が存在する可能性がある。今後は、他のNMTT基含有薬と比較することで、CMZの影響の強さや出現頻度を相対的に評価することが求められる。

おわりに

本研究はCMZ投与によるPT-INRの延長が高齢者、腎機能障害患者および周術期患者において特に顕著であることを示した。またCMZ投与によるPT-INRの延長および回復の効果は数日単位で発現しており、影響の変化は速やかであった。CMZ投与期間中および中止後もPT-INRのモニタリングが重要であり、これにより出血リスクを低減することが期待できる。

謝 辞

論文執筆に際して、多大なるご指導とご鞭撻を賜りました佐賀大学医学部附属病院感染制御部の浦上宗治先生に深く感謝の意を表します。

本論文は日本化学療法学会雑誌編集委員会から第71回日本化学療法学会西日本支部総会の一般演題について投稿の推薦をいただき、執筆したものである。論文投稿にあたりご推薦をいただいた編集委員長、編集委員の皆様へ深く感謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Peetermans W, Verbist L: Stollingsstoornissen door cefalosporines met methyl-thio-tetrazole zijketen [Coagulation disorders caused by cephalosporins containing methylthiotetrazole side chains]. *Acta Clin Belg* 1990; 45: 327-33
- 2) Trenk D, Wagner F, Bechtold H, Nies B, Jähnchen E: Lack of Effect of Cefixime on the Metabolism of Vitamin K₁. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 737-42
- 3) 山本耕治郎, 細川真弥, 内村恭子, 小野 勝, 長谷川優子, 樋口由美, 他 : N-methylthiotetrazole 基を持つセフメタゾールの投与を契機に判明した短腸症候群患者のビタミン K 欠乏. *JSPEN* 2020; 2: 202-5
- 4) 林 誠, 岡田守弘, 高橋 朗, 入谷 健, 鈴木達男, 福岡敏雄 : Warfarin 服用患者における PT-INR 高値を示す危険因子に関する検討. *Jpn J Pharm Health Care Sci* 2005; 31: 978-85
- 5) Park G H, Kim S, Kim M S, Yu Y M, Kim G H, Lee J S, et al: The Association Between Cephalosporin and Hypoprothrombinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 3937
- 6) Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, et al: Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J* 2016; 14: 42
- 7) 安岡 彰, 迎 寛, 木下明敏, 田中 光, 渡辺講一, 道津安正, 他 : 第3世代セフェム系抗生物質における凝固能異常の検討 N-methyltetrazolethiol 基の有無による差異について. *CHEMOTHERAPY* 1989; 37: 1473-86
- 8) 木村 充, 亀谷真実, 梶丸弘幸, 園山裕靖 : NMTT 基を有するセフェム系抗生物質の使用後に発生した血液凝固障害の1例. *医学検査* 2019; 68: 781-5
- 9) 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会 編 : 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン, 日本化学療法学会/日本外科感染症学会, 東京, 2016: 9-13
- 10) Winslow R E, Dean R E, Harley J W: Acute nonperforating appendicitis. Efficacy of brief antibiotic prophylaxis. *Arch Surg* 1983; 118: 651-5
- 11) Busuttill R W, Davidson R K, Fine M, Tompkins R K: Effect of prophylactic antibiotics in acute nonperforated appendicitis: a prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg* 1981; 194: 502-9
- 12) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T: Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1183-8
- 13) Booth S L: Vitamin K status in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 20-3
- 14) 岩田 敏 : 抗生剤投与中の腸内細菌叢及び血液凝固系の変動に関する検討. *感染症誌* 1984; 58: 903-20
- 15) Fusaro M, Plebani M, Iervasi G, Gallieni M: Vitamin K Deficiency in Chronic Kidney Disease: Evidence Is Building Up. *Am J Nephrol* 2017; 45: 1-3
- 16) Kow L, Toouli J, Brookman J, McDonald P J: Comparison of cefotaxime plus metronidazole versus cefoxitin for prevention of wound infection after abdominal surgery. *World J Surg* 1995; 19: 680-6
- 17) Aberg C, Thore M: Single versus triple dose antimicrobial prophylaxis in elective abdominal surgery and the impact on bacterial ecology. *J Hosp Infect* 1991; 18: 149-54
- 18) Douketis J D, Spyropoulos A C, Spencer F A, Mayr M, Jaffer A K, Eckman M H, et al: Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e326S-50S

Investigation of prolongation of the prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) following administration of cefmetazole (CMZ) and the risk factors

Tsubasa Tateishi¹⁾, Mami Neishi¹⁾, Shogo Takinami¹⁾,
Osamu Imataki²⁾, Minoru Haisa³⁾ and Shinya Uehara⁴⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Kawasaki Medical School General Medical Center, 2-6-1 Nakasange, Kita-ku, Okayama City, Okayama, Japan

²⁾ Department of Laboratory Medicine, Kawasaki Medical School General Medical Center

³⁾ Department of Surgery, Kawasaki Medical School General Medical Center

⁴⁾ Department of Urology, Kawasaki Medical School General Medical Center

The cephamycin antibiotic cefmetazole (CMZ) contains an N-methylthiotetrazole group (NMTT group) in its structure, which is known to inhibit vitamin K epoxide reductase and disrupt vitamin K metabolism, thereby affecting the blood coagulation system. As a result, patients receiving CMZ often show prolongation of the prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), raising concerns about an increased risk of bleeding in these patients. Although there are scattered case reports of PT-INR prolongation caused by antibiotics containing the NMTT group, reports summarizing the timing of PT prolongation and the risk factors for PT prolongation from a large number of cases are scarce. In this study, we retrospectively investigated prolongation of the PT-INR and the timing of prolongation in 149 patients who received CMZ. Patients receiving CMZ showed significant prolongation of the PT-INR after the start of CMZ administration as compared with the value recorded before the start of CMZ administration (1.05 vs. 1.09, $p < 0.01$). Significant prolongation of the PT-INR following CMZ administration was also more likely to be observed in elderly patients (aged 70 years and older) ($n=104$), patients with renal dysfunction (eGFR less than 60 mL/min/1.73 m²) ($n=55$), and patients who received CMZ in the perioperative period ($n=94$) (1.05 vs. 1.16, $p < 0.01$; 1.05 vs. 1.14, $p=0.03$; 1.02 vs. 1.09, $p < 0.01$, respectively). The median PT-INR prolongation in the patients was 0.21 (IQR, 0.15-0.28). Of all the patients, 85.7% showed PT-INR prolongation within two days after the start of CMZ administration, suggesting that early PT-INR monitoring would be useful. On the other hand, the median time required for normalization of the prolonged PT-INR was three days after discontinuation of CMZ, indicating that early discontinuation of CMZ in cases showing abnormal PT-INR prolongation may help prevent serious bleeding. Since CMZ is widely used as a prophylactic antibiotic for postoperative infections, it is considered appropriate to continue monitoring the PT-INR for about three days postoperatively, particularly in elderly patients taking anticoagulants and those receiving CMZ in the perioperative period.