

に、背部の皮膚をこがして裏側から観察すると膿瘍形成がみられ、接種菌数と膿瘍径の間には直線関係が成立することを見出した。この膿瘍形成能はコアグラゼ産生能とよく一致し、表皮ブ菌にはこのような能力はない。この皮下接種法を用いて死菌あるいは生菌免疫の膿瘍形成におよぼす影響、抗生物質による治療実験を行なっているが、死菌の前処置によつて膿瘍ならびに周囲組織の炎症反応は増強され、無処置マウスに対しては病原性を示さない表皮ブ菌によつても膿瘍形成がみられるようになる。現在、これらの前処置を施したマウスにおける抗生物質の作用を検討している。

宿題報告 I

抗生剤の腎毒性

上田 泰

東京慈恵会医科大学上田内科

抗生剤のもつ臓器毒性は化学療法の実施にあたり、極めて重要な問題を含んでいる。私は抗生剤の腎毒性について検討した成績をつぎにのべる。

1) 腎毒性抗生剤の概要

抗生剤のうち腎毒性をもつものは少くない。人および動物の検討から腎毒性の強いものから挙げると Bacitracin, Amphotericin (AMPH), Polymyxin B (PL-B), Kasugamycin (KSM), Neomycin などが最も強く、ついで Viomycin, Colistin (CL), Vancomycin などである。Kanamycin (KM), Aminoglycoside (AMD), Cephaloridine (CER), Gentamycin (GM), Streptomycin (SM) などの毒性は軽度である。腎毒性のさらに軽微のものに Tetracycline (TC), Cephalothin (CET) がある。

2) 腎毒性抗生剤による腎障害の頻度

全国 15 機関からよせられた抗生剤による腎障害例のアンケートの結果は合計 24 例で、うちわけは KM 5 例, KM+Supamin 6 例, CER 5 例, KSM 2 例, TC 1 例, その他 KM または CER と他剤との併用によるものであつた。このアンケートからは KM または KM と他剤との併用例に腎障害が多くみられた。

3) 腎障害部位の検討

腎毒性抗生剤の中から AMPH, KSM, CL を選び、ヒト常用投与量の約 10 倍をラットに 21 日間連続筋注して腎組織の障害部位の検討を行なつた。H-E 染色ではこれらの抗生剤ではいずれも、主として近位尿細管細胞の変性、空胞化、尿細管上皮の扁平化が認められた。また TC の蛍光性を利用した腎組織障害の検討でも尿細管上皮に明瞭な変化が認められ、同部が障害される事実を証明した。さらに Microangiography による検討で尿細

管周囲の血管走行の乱れ、中断像などがみられ、この腎毒性を有する抗生剤の腎障害はまず尿細管上皮からということが立証できた。

4) 使用量からみた腎毒性

腎毒性の軽度な GM, CER, AMD などについて各々 GM (4 mg/kg, 20 mg/kg, 100 mg/kg), CER (200 mg/kg, 400 mg/kg, 800 mg/kg), AMD (17.7 mg/kg, 71 mg/kg, 177 mg/kg) と投与量を変えて尿蛋白の出現状態, BUN の上昇, 尿濃縮能の低下, 腎組織の変化などについて検討した。腎毒性の比較的軽度な GM, CER, AMD でもその量を増すに従がい尿蛋白の出現, BUN の上昇, 尿濃縮能の低下, 腎組織所見の変化の増加を認めた。

ヒトについて SM, KM を長期間使用した結核患者での検討では使用量が多くなるほど、使用期間が長いものほど尿蛋白の出現が高率になり、腎毒性は使用量に正比例することを示した。

5) 健腎と病腎での腎障害度の差異

犬に片腎性障害を作成し、これに KSM 100 mg/kg を 14 日間連続筋注して障害側腎と健腎とでの障害状態の差異を比較した。障害側において早期から尿蛋白の出現, 尿量の減少, 尿濃縮能の低下を認め、健腎とは明らかな差異があつた。また昇汞 (2 mg/kg) で腎に障害をおこさせたラットに CER 200 mg/kg を 21 日間連続筋注した場合も腎障害ラット群に早期に、かつ高度の腎障害を認めた。すなわち腎毒性抗生剤は病腎においてより敏感に作用する。

6) 併用剤による腎毒性作用の増強

最近抗生剤と他剤の併用による腎障害例がしばしば報告されているが、なかんずく KM と Plasma expander の Supamin との併用例の報告が多い。ラットに KM, AMPH, KSM 各単独とこれら抗生剤+Supamin を 21 日間投与すると、KM+Supamin 例においてのみ強度に尿蛋白の出現, BUN の上昇, 尿濃縮能の低下, 腎組織で尿細管上皮の空胞変性を認めた。すなわち、KM+Supamin の場合においてのみ著しい腎毒性増強作用が認められた。この現象は KM より、より強い腎毒性をもつ AMPH, KSM ではみられず、KM に独特のようである。

7) 腎毒性抗生剤による腎障害の可逆性について

AMPH (5 mg/kg), PL-B (10 mg/kg), KSM (200 mg/kg), CL (20 mg/kg) をラットに 21 日間筋注後 28 日間放置して、これら抗生剤による腎組織障害の可逆性について検討した。28 日間放置後においてはいずれの抗生剤も尿蛋白の消失, BUN の正常化, 尿濃縮能の回復, 腎組織所見の改善をみると、腎毒性抗生剤による腎障害はある程度まで可逆性であることを立証した。

宿題報告 II

抗生剤の肝毒性

真下啓明

北海道大学

I 緒言: 生体に投与された薬物は抗生物質に限らず、異物として主として肝で解毒ないし polarization (BRODIE)により脂溶性の低い物質に代謝され体外に排泄される。この場合肝細胞が正常に有する機能で処理しうる場合は肝障害にならないが、それ以上、あるいはそれ以外の負荷がかかれば肝障害として臨床的に把握されることになる。従来薬物による肝障害は主として形態学的に POPPER, SMETANA, SCHAFFNER あるいは志方による分類がある。そのメカニズムについては ZIMMERMANN の分類があり、direct and indirect toxicity, idiosyncrasy 等があげられており、また別に anoxia 説、肝炎ウィルス活性化説などがある。

II Erythromycin estolate, Triacetyloleandomycin による肝障害: これら両剤は 1960 年以後それぞれ Erythromycin および Oleandomycin のエステル型誘導体として出現したが、その後両剤による肝障害例の報告が増加した。1965 年演者は不完全ではあるが全国調査を行ない、1961~65 年の間にはほぼ確実と考えられる抗生物質による肝障害例をえたが、その過半数はこの両剤によるものである。その臨床症状は両剤ともきわめてウィルス性肝炎と類似し、投与開始 14 日目後に、軽度の発熱、悪心、嘔吐等に始まり黄疸、Transaminase, Alkali-Phosphatase 上昇を来たす。投与中止により 1~2 カ月で回復する。肝生検では cytotoxic, cholangiostatic, hepatitis like などの型が報告されている。

この機序を解明するため TLC による代謝物の追求、体内動態の追求を行なつたが Erythromycin estolate は体内では Erythromycin へは転換されないと考えられる。すなわち、両剤について共通の変化は desosamine 核の OH 基のエステル化であり、この変化された部分は体内で容易に加水分解を受けず、このことが肝障害に結びつく可能性がある。

III Tetracycline 系諸剤の肝障害: Tetracycline 系抗生物質は大量では肝障害を惹起しうる事が知られている。各 Tetracycline 剤をラットに投与後、肝 phospholipid, cholesterol, triglyceride 量を見ると前 2 者はやや減少するが triglyceride は増加し、この変化は明らかに dose responsive であつた。また tryptophan pyrrolase induction の阻害もみられ、各 Tetracycline 剤間の比較ではこの TPO induction 阻害度と trigly-

ceride 増加度とは平行するようみえる。従がつて腎障害時あるいは肝障害が既にある時は問題になりうる。

IV Chloramphenicol, Novobiocin, Rifamycin 等について これらの諸剤はビリルビン転送過程において、ビリルビンと競り合い、あるいは直接抱合阻止等により、ビリルビン代謝を阻害する。その他 Sulfa 剤, Nitrofurantoin, Griseofulvin についても肝障害の報告がある。

V 結語: 抗生物質による肝障害の機構は種々あり、一部は直接毒作用、あるいは代謝障害であり、一部はアレルギーの立場から研究が必要である。いずれにせよ、すぐれた薬剤である抗生物質もやはり両刃の剣であり、肝障害をおこすことがありうることを知るべきであろう。

シンポジウム I

クリマイシン (7-クロロリンコマイシン)

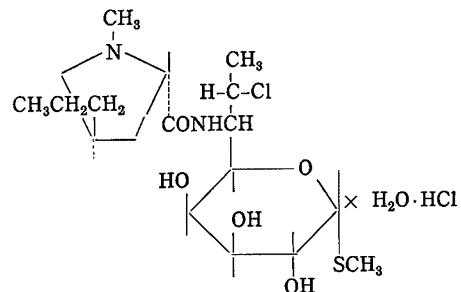
クリマイシン・シンポジウム

座長 中川圭一

東京共済病院

緒言

シンポジウムに入る前にクリマイシンにつきまして Introduction を簡単に申し上げます。最近アメリカの Upjohn 研究所で LCM の新しい誘導体である 7-Chlorolincomycin が開発されました。このものの構造式は図の如くであります。このものは非常に安定な物質であ



り、抗菌スペクトルは Gram(+) 球菌が主体であることは LCM と同様であります。抗菌力においてややまさり、吸収、排泄においても LCM よりすぐれております。薬理的には急性毒性、慢性毒性きわめて少く、心臓、血管、血圧、呼吸等に対して特別な影響を与えません。本物質と蛋白との結合率は LCM よりやや高いが、不活性化は少く、肝マイクロゾームによる不活性化も LCM より少いのであります。