Netilmicin に関する研究

第3報　家兎における Netilmicin の低分子デキストラン液または Cephalothin 併用時の腎毒性について

武田　元・田中　容・和田光一・森本隆夫・荒川正昭
新潟大学医学部第二内科学教室

（昭和 56 年 8 月 25 日受付）

Netilmicin と血漿増量剤である低分子デキストラン液または cephalosporin 系抗生物質である Cephalothin の併用によって，腎障害が増強するか否かを調べるために家兎を用いて実験を行なった。

まず，Netilmicin 100 mg/kg/日筋注，10% 低分子デキストラン液 25 ml/kg/日静注，Netilmicin 100 mg/kg/日とデキストラン液 25 ml/kg/日の併用をそれぞれ3羽の家兎に 10 日間連日行なったところ，両薬剤を併用した家兎で腎尿細管障害の明らかな増強がみられた。

次に，Netilmicin 100 mg/kg/日筋注，Cephalothin 2 g/kg/日静注，Netilmicin 100 mg/kg/日と Cephalothin 2 g/kg/日の併用を同様に 10 日間連日行なったところ，Netilmicin 単独投与群に比べて併用群で腎尿細管障害が強い家兎と弱い家兎がみられ，両薬剤の併用によって腎障害が増強するとも，減弱するともいえなかった。

Netilmicin (NTL) は米国シェリング社で開発された注射用 aminoglycoside 系抗生物質である。多くの aminoglycoside 系抗生物質とデキストラン液などの血漿増量剤との併用による腎障害の増強が報告されている[1~10]。また，aminoglycoside 系抗生物質と cephalos porin 系抗生物質との併用により，腎障害が増強するとも[8,11~18]減弱するとも[19~21]いわれている。

私どもは，aminoglycoside 系抗生物質の中でも腎毒性の弱いといわれる NTL と低分子デキストラン液や Cephalothin (CET) と併用することにより，腎毒性が増強されるか否かを調べるために，家兎を用いて実験を行なったので，その成績を報告する。

I.　実験材料および方法

1)　NTL：三共株式会社より譲り受けた製造番号 ML 033 の 100 mg (力価)/2 ml 溶液の入ったアンプルを用いた。

2)　低分子デキストラン製剤 (dextran)：大五栄養化学株式会社で製造され，武田薬品工業株式会社より販売されているデキストロン注射液（1瓶 500 ml 中低分子デキストラン 50 g，ブドウ糖 25 g を含んだ 10% 低分子デキストラン液，製造番号 M 101）を用いた。

3)　CET：塩野義製薬株式会社より販売されている 1 g (力価) 瓶を 100 mg (力価)/ml となるように 5% ブドウ糖液で溶解して用いた。

体重 2.0～2.7 kg の白色家兎を用い，3羽を1群として，下記のように2つの実験系，計6群に分け，10日間連日注射を行なった。なお，家兎はすべて「おから」で飼育し，水を与えなかった。

実験1

1)　Dextran 25 ml/kg/日静注群
2)　NTL 100 mg (力価)/kg/日筋注群
3)　NTL 100 mg (力価)/kg/日筋注と Dextran 25 ml/kg/日静注との併用群

実験2

4)　CET 2 g (力価)/kg/日静注群
5)　NTL 100 mg (力価)/kg/日筋注群
6)　NTL 100 mg (力価)/kg/日筋注と CET 2 g (力価)/kg/日静注との併用群

これらの6群について，下記の事項を比較検討した。

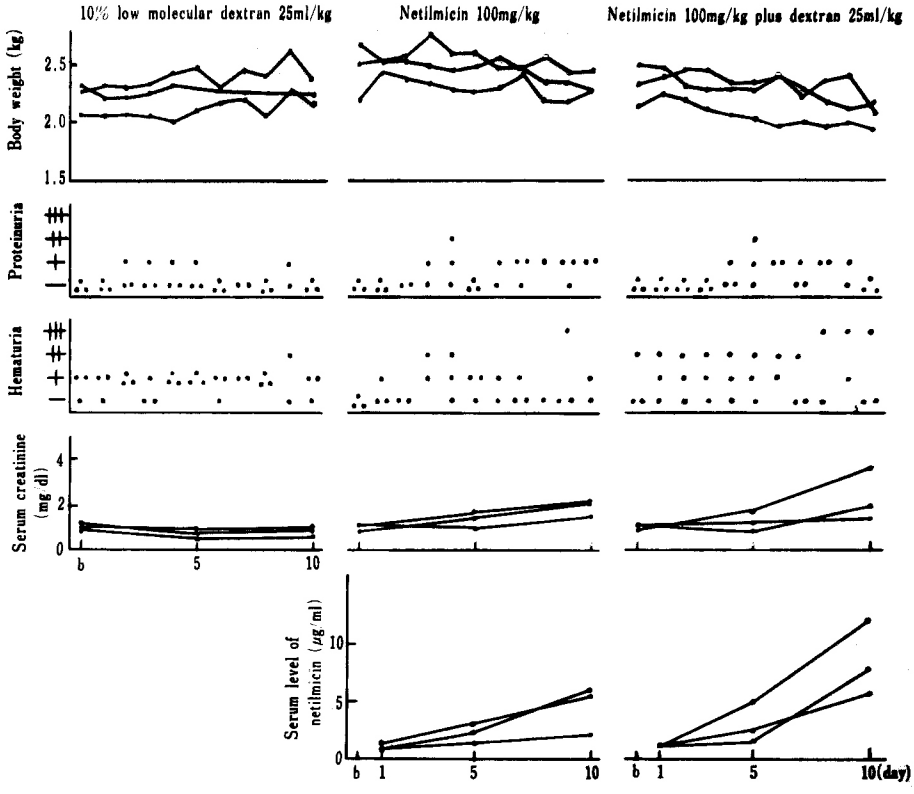
1)　体重変動：連日一定時刻に体重を測定し，その変動をみた。

2)　尿所見：注射開始前から注射終了1日後までの11日間連日尿量を測定し，Hemacombistix を用いて蛋白尿と血尿の有無を調べた。

3)　血清クレアチニン：注射開始前，注射開始 5，10 日後に耳動脈か耳静脈から採血し，測定した。

4)　NTL の血中濃度：実験1で注射開始 1，5，10日後に耳動脈か耳静脈から採血し，*Bacillus subtilis*

Fig. 1 Body weight, urinalysis, serum creatinine concentration and serum level of netilmicin in the first experiment



ATCC 6633 を検定菌とする2層カップ法により測定した。標準曲線は各抗生物質を正常家兎血清で2倍希釈して作製した。

5) 腎組織像：注射開始10日後に家兎を屠殺した後，両腎を摘出し，その切片を10%ホルマリン液で固定し，H.E. および PAS 染色を施し，光顕像を観察した。

II. 実験成績

実験1

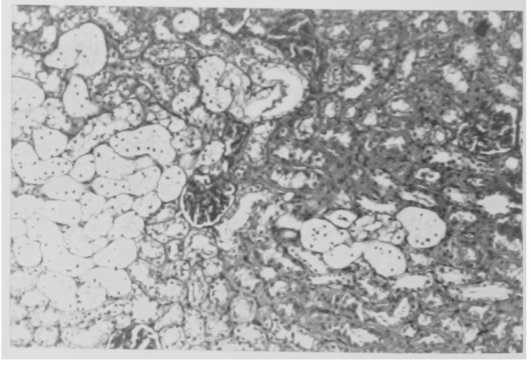
1) Dextran 25 ml/kg 静注群

Fig. 1 左端のように，2羽に軽度の体重増加傾向を認め，1羽でほとんど変動を認めなかった。蛋白尿と血尿はほとんど＋以下であった。血清クレアチニンは3羽ともに全く上昇を認めなかった。腎組織像では Fig. 2 のように，局在性に尿細管上皮細胞の空胞化，腫大が著明であった。

2) NTL 100 mg/kg 筋注群

Fig. 1 中央のように，2羽に軽度の体重減少傾向を認め，1羽でほとんど変動を認めなかった。蛋白尿と血尿はほとんど＋以下であったが，1羽に時々卄～卅の血尿

Fig. 2 A portion of a kidney from a rabbit with intravenous dextran injection (25 ml/kg/kay) for 10 days



を認めた。血清クレアチニンは2羽で10日後に極く軽度に上昇を認め，2.1 と 2.2 mg/dl であった。Netilmicin の血中蓄積傾向は血清クレアチニンの上昇を認めた2羽にみられた。腎組織像では Fig. 3 のように，ところどころの近位尿細管上皮細胞の空胞化，腫大がみら

Fig. 3 A portion of a kidney from a rabbit with intramuscular netilmicin injection (100 mg/kg/day) for 10 days

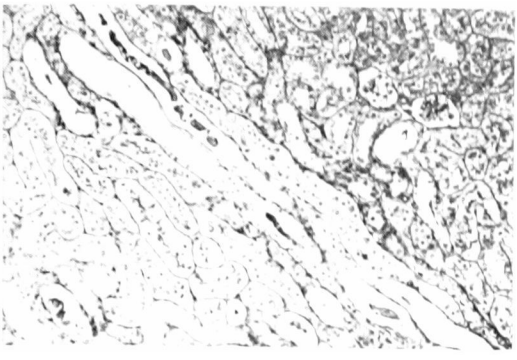
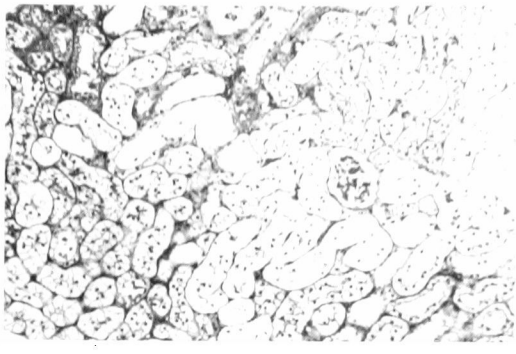


Fig. 4 A portion of a kidney from a rabbit injected with netilmicin (100 mg/kg/day) and dextran (25 ml/kg/day) for 10 days



れ，尿細管腔に硝子様円柱もみられた。

3) NTL 100 mg/kg 筋注と Dextran 25 ml/kg 静注との併用群

Fig. 1 右端のように，3羽ともに体重減少を認めた。蛋白尿はほとんど＋以下であった。血尿は1羽で注射開始前より卄で，注射開始8日後より卅となったが，他の2羽では＋以下であった。血清クレアチニンは 10 日後に1羽で 3.6 mg/dl と明らかな上昇を認め，他の2羽でも 2.0, 2.4 mg/dl と上昇傾向にあった。また，3羽ともに NTL の血中蓄積を認めた。腎組織像では Fig. 4 のように，近位尿細管上皮細胞の著明な空胞化，腫大が全般的に認められ，尿細管腔に硝子様円柱を容れているところもあった。

実験2

4) CET 2g/kg 静注群

Fig. 5 左端のように，1羽に軽度の体重増加を認め，2羽に減少をみた。蛋白尿は＋以下で，血尿は1羽で実験後半に一過性に卄をみたが，2羽ではほとんど－であった。血清クレアチニンは3羽ともに上昇を認めなかった。腎組織像では Fig. 6 のように，尿細管上皮細胞には変化がほとんどみられなかった。

5) NTL 100 mg/kg 筋注群

Fig. 5 中央のように，体重は3羽ともに減少した。蛋白尿と血尿は1羽で実験前半より＋～卅であったが，残

Fig. 5 Body weight, urinalysis and serum creatinine concentration in the second experiment

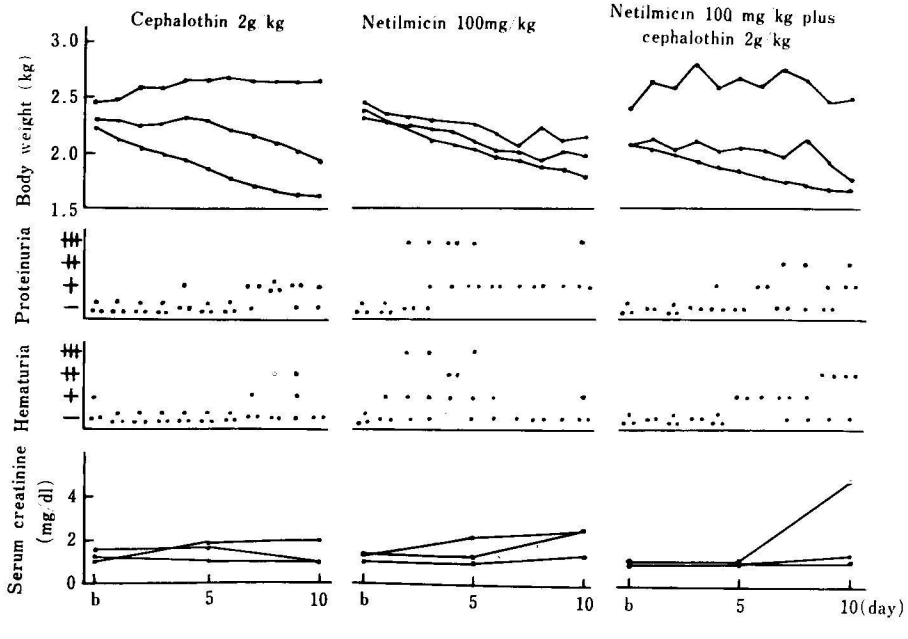


Fig. 6 A portion of a kidney from a rabbit with intravenous cephalothin injection (2g/kg/day) for 10 days

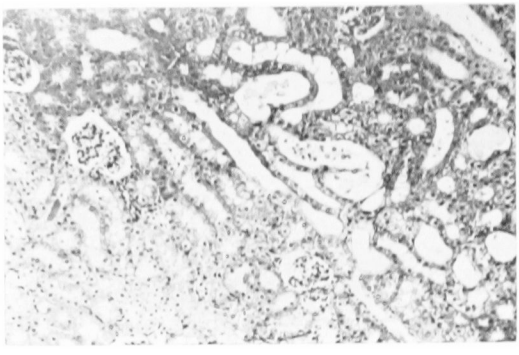
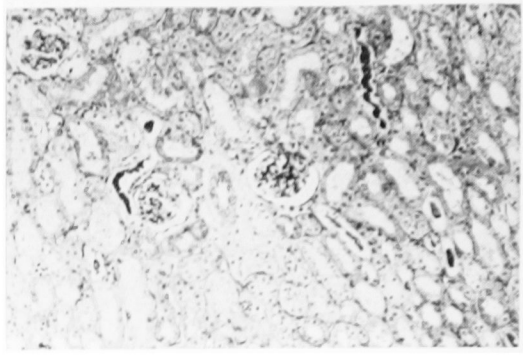


Fig. 7 A portion of a kidney from a rabbit injected with netilmicin (100 mg/kg/day) and cephalothin (2g/kg/day) for 10 days



りの2羽はほとんど+以下であった。血清クレアチニンは1羽て5日後より，他の1羽で 10 日後に軽度の上昇を認め，10 日後の値は2羽ともに 2.8 mg/dl であったが，残りの1羽では上昇がみられなかった。腎組織像ては Fig. 3 と同様に，近位尿細管上皮細胞の空胞化，腫大がみられ，尿細管腔に硝子様円柱もみられた。

6) NTL 100 mg/kg 筋注と CET 2g/kg 静注との併用群

Fig. 5 右端のように，体重は1羽て軽度に増加し，2羽て減少傾向を認めた。蛋白尿は1羽で実験後半に卅てあったが，他の2羽は+以下であった。血尿は実験開始9日後より2羽に卅てあったが，他の1羽は+以下であった。血清クレアチニンは2羽て全く上昇を認めず，1羽で 10 日後に 4.7 mg/dl と著明に上昇した。腎組織像ては Fig. 7 のように，血清クレアチニンの上昇した1羽で近位尿細管上皮細胞の空胞化，腫大が著明て，極く一部に壊死もみられ，尿細管腔に硝子様円柱を容れているところもあった。他の2羽では，近位尿細管上皮細胞の極く軽度の空胞化，腫大がみられたにすぎなかった。

III. 考　　察

私共は NTL と血漿増量剤の一つてある dextran や cephalosporin 系抗生物質の一つである CET を併用することによって，腎障害が増強するか否かを調べるために家兎を用いて実験を行なった。

aminoglycoside 系抗生物質と血漿増量剤を併用することにより腎障害が増強することについては，私共は多くの臨床例を経験し[1]，動物実験によって実証した[1~10]。今回の実験成績でも，NTL と Dextran の併用により腎障害の増強することは明らかであり，臨床的に両薬剤を併用することは避けるべきであろう。

最初に述べたように，aminoglycoside 系抗生物質と cephalosporin 系抗生物質の併用により腎障害は増強するとも減弱するともいわれている。私共は両系薬剤を種々の組み合わせて家兎に投与してみたが，明らかに尿細管障害が増強するか，または単独投与群と併用群ではほとんど障害に差がみられないかのどちらかて，明らかに減弱するという成績は得られなかった[8,16~19]。NTL についての今回の実験成績ては，CET と併用した1羽の家兎ては，血清クレアチニンが明らかに上昇し，腎組織像て尿細管障害が最も強かったが，他の2羽ては血清クレアチニンの上昇を全く認めず，腎組織像では NTL 単独投与群に比べて，近位尿細管上皮細胞の空胞化，腫大はわずかながら軽度であった。すなわち，総合的に判断すると，NTL 単独投与群よりも NTL と CET 併用群の方が腎障害が増強するとも減弱するとも断言できなかった。

他方，私共は感染防禦能が低下していると思われる患者の細菌感染症や重症細菌感染症などで，相乗効果を期待してしばしば aminoglycoside 系抗生物質と cephalosporin 系抗生物質を併用したが，これらの症例の中て，明らかに両系薬剤の併用によると思われる腎障害例は経験しなかった[16]。ところが，最近，開心術後の 38 歳の患者で，Tobramycin (TOB) 80 mg/日と CET6g/日が投与され，4日目より急性腎不全に陥った症例を経験した。

このように，臨床面でも両系薬剤併用時の腎障害は存在するが，併用したために腎障害が生じたのか，あるいは aminoglycoside 系抗生物質単独でも腎障害が生じえたのかの判断はできない。ただ，ここでいえるのは，CET を併用しても腎障害を防ぐことができなかったという事実である。しかしながら，多数の臨床例より，ただ単に aminoglycoside 系抗生物質単独投与例と cep-

halosporin 系抗生物質との併用例のどちらに腎障害をきたした例が有意に多いかということで，両系薬剤の併用により腎障害が増強，あるいは減弱するかの結論に導けるとは思えない。何故ならば，それには宿主側の状態や他の併用薬剤など，種々の因子が関係していると思われるからである。

私共が行なった家兎における実験成績では，両系抗生物質の併用により少なくとも腎障害が減弱するという成績は得られなかったが，ラットなどにおける実験成績では減弱するという報告が多い[19~21]。もちろん，薬剤の投与量，投与日数，動物の飼育法などの実験条件の違い，あるいは動物種による尿の pH，浸透圧，薬剤の腎からの排泄態度（例えば，aminoglycoside 系抗生物質では近位尿細管での再吸収の度合，cephalosporin 系抗生物質では糸球体と尿細管からの排泄の比率）などの違いの影響も無視できない。

したがって，私共は動物実験における成績がそのままヒトに当てはまるとは思わないが，家兎において，aminoglycoside 系抗生物質と血漿増量剤の併用によって腎障害の増強することが再現でき，また，家兎における aminoglycoside 系抗生物質の腎毒性の強弱が臨床投与量に反映されているところをみると，実験動物として，家兎が不適当であるとは思えない。ただし，今回のような2つの系統の薬剤の併用実験では，尿細管で両系薬剤が状況によって相互に作用することもありうると思われるので，前述のような動物種による差違が影響するかも知れない。

家兎での両系抗生物質の併用によって尿細管障害が増強しても，その程度は aminoglycoside 系抗生物質と血漿増量剤の併用時に比べてはるかに弱く，その障害の主な誘因は宿主側の状態と aminoglycoside 系抗生物質にあると思われる。したがって，私共は aminoglycoside 系抗生物質と血漿増量剤の併用の場合と同様に，ヒトに両系抗生物質の併用を避けるべきであると主張するつもりはない。ただ，ラットなどにおける実験成績で両系抗生物質の併用が腎障害を減弱させるからといって，臨床的に両系抗生物質を併用した方が aminoglycoside 系抗生物質単独投与よりも安全であるという安易な考え方には賛成できない。

文　献

1) 木下康民，山作房之輔，平沢由平，三上朝芳，森田　俊，原田熊太，片桐正則，江部達夫，武田　元，鈴木文孝，荒井奥弘，荻原敬三，伊東義一，木戸千元：薬剤による腎傷害，Kanamycin と Plasma expander 併用例の検討。最新医学 23：1490～1505，1968
2) 木下康民，山作房之輔，土田　亮，武田　元，渡部　信，薄田芳丸，和田十次，江部達夫，北原克之，荒井奥弘，山崎雅司：Aminodeoxykanamycin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 17：1689～1696，1969
3) 武田　元：抗生剤の腎毒性にかんする研究，第1編：Kanamycin と 0.4% Sodium alginate 液との併用による腎毒性増強について。日内会誌 59：500～511，1970
4) Kinoshita, Y.; F. Yamasaku, H. Takeda, Y. Usuda & K. Kitahara: Nephrotoxicity of kanamycin with a combination of plasma expander. Progress in Antimicrob. & Anticancer Chemoth. Vol.1: 586～590, University of Tokyo Press, 1970
5) 山作房之輔，和田十次，土田　亮，武田　元，薄田芳丸，庭山昌俊，川島士郎，木下康民：Vistamycin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 20：59～65，1972
6) 山作房之輔，武田　元，庭山昌俊，川島士郎，和田十次，下条文武，木下康民，関根　理，薄田芳丸：Dideoxykanamycin B の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22：804～809，1974
7) 山作房之輔，武田　元，庭山昌俊，川島士郎，岩永守登，和田十次，木下康民，関根　理，薄田芳丸：Amikacin (BB-K 8) の腎毒性と腎機能障害者の血中動態。Jap. J. Antibiotics 27：366～369，1974
8) 山作房之輔，武田　元，庭山昌俊，川島士郎，岩永守登，土谷知子，和田十次，下条文武，木下康民：Tobramycin の基礎的，臨床的研究。Chemotherapy 23：934～945，1975
9) 山作房之輔，武田　元：急性腎不全の薬物中毒—抗生剤による中毒性腎疾患—。血液と脈管 5：395～403，1974
10) 武田　元，川島士郎，和田十次，庭山昌俊，岩永守登，蒲沢知子，木下康民，山作房之輔，鈴木康稔：KW-1062 の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 25：1943～1951，1977
11) Opitz, A.; I. Herrmann, D. V. Herrath & K. Schaefer: Akute Niereninsuffizienz nach Gentamicin-Cephalosporin-Kombinationstherapie. Med. Welt. 22：434～438，1971
12) Bobrow, S. N.; E. Jaffe & R. C. Young: Anuria and acute tubular necrosis associated with gentamicin and cephalothin. J. Am. Med. Assoc. 222：1546～1547，1972
13) Fillastrae, J. P.; R. Laumonier, G. Humbert, D. Dubois, J. Metayer & A. Delpech: Acute renal failure associated with combined gentamicin and cephalothin therapy. Brit. Med. J. 2：396～397，1973
14) Kleinknecht, D.; D. Ganeval & D. Droz: Acute renal failure after high doses of gentamicin and cephalothin. Lancet 1：1129，1973
15) Cabanillas, F.; R. C. Burgos, R. C. Rodriguez & C. Baldizon: Nephrotoxicity of combined

cephalothin-gentamicin regimen. Arch. Intern. Med. 135 : 850～852, 1975

16) 田中 容, 武田 元, 庭山昌俊, 岩永守登, 滿沢知子, 木下康民：抗生剤の腎毒性に関する研究（第10報）—セファロスポリン系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤の併用時の腎障害について—。第26回日本化学療法学会総会発表, 1978

17) 田中 容, 武田 元, 木下康民：Cefamandoleの腎毒性に関する研究—組織学的検討を中心に—Chemotherapy 27 (S-5) : 156～160, 1979

18) 武田 元, 庭山昌俊, 岩永守登, 滿沢知子, 田中容, 和田光一：Cefotaximeの家兎における腎毒性と臨床効果について。Chemotherapy 28 (S-1) : 286～292, 1980

19) Dellinger, P. ; T. Murphy, V. Pinn & M. Barza : Protective effect of cephalothin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 172～178, 1976

20) Luff, F. C. ; V. Patel, M. N. Yum & S. A. Kleit : Nephrotoxicity of cephalosporin-gentamicin combinations. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 831～839, 1976

21) Barza, M. ; V. Pinn, P. Targuay & T. Murray : Nephrotoxicity of newer cephalosporins and aminoglycosides alone and in combination in a rat model. J. Antimicrob. Chemother. 4: 59～68, 1978

NEPHROTOXICITY OF NETILMICIN WITH A COMBINATION OF 10% LOW MOLECULAR WEIGHT DEXTRAN SOLUTION OR CEPHALOTHIN IN RABBITS

Hazimu Takeda, Yo Tanaka, Kouichi Wada,
Takao Morimoto and Masaaki Arakawa
Department of Medicine (II), Niigata University, School of Medicine

The possibility that the nephrotoxicity of netilmicin may be potentiated by the concomitant administration of 10% low molecular weight dextran (dextran) or cephalothin was examined in rabbits. Netilmicin, dextran and cephalothin were given once daily in dosage of 100 mg, 25 ml and 2g/kg/day respectively. Netilmicin was injected intramuscularly and the other two drugs intravenously for 10 days. The abnormality in serum creatinine and proximal tubules was more remarkable in netilmicin-dextran combination than in netilmicin or dextran alone.

On the other hand, concerning the three rabbits injected with netilmicin and cephalothin, the renal damage was less in two and more severe in one than that of the rabbits injected with either netilmicin or cephalothin alone.