

抗腫瘍性抗生物質と抗菌性抗生物質の併用による血圧降下 (I)

山本明彦・沼田光弘

国立予防衛生研究所抗生物質部*

清水喜八郎

東京女子医科大学内科

(昭和 63 年 4 月 2 日受付)

Daunorubicin と minocycline はそれぞれ単独で投与した場合には猫の血圧に何ら影響を及ぼさないが、この 2 剤を短時間のうちに交互投与したり、同時投与すると激しい血圧降下が認められる。

この血圧降下は、製剤中の添加剤によるものではなく、また少なくとも gentamicin, lincomycin, mitomycin C の大量前投与によっては影響を受けない。

Daunorubicin と minocycline を交互投与する場合、投与間隔を 1 時間以上にすると血圧降下は認められず、また同時投与の場合は minocycline 3.33 mg/kg と daunorubicin 3 mg/kg 以上で急激にみられるようになることなどから両剤の血中濃度が閾値を超えることが必要であると推察される。

Key words: 併用療法, 血圧降下, DNR, MINO

近年の医療技術の著しい進歩と種々の疾病を対象とした新しい薬剤の開発に伴い、複数の薬剤を併用する機会はますます増えている。なかでも抗生物質は感染症の治療のため、他種薬剤と併用されるだけでなく、効果の増強や副作用の軽減を目的として、それ自体を併用することが多い。特に癌患者においては患者の免疫力の低下ということもあり、抗癌剤と抗菌剤の併用がしばしば行なわれる^{1,2)}。これまで薬剤の併用による治療効果については多くの検討がなされてきたが³⁻⁶⁾、併用による副作用の強化ないしは新たな副作用の発現についてはあまり検討がなされてこなかった。

今回私達は、ある種の抗腫瘍性抗生物質と抗菌性抗生物質の併用によって血圧降下が誘発されることを見出したので、実験的に詳しく調べた。第 1 報として daunorubicin と minocycline の併用による影響を検討した。

I. 材料と方法

1) 薬剤と投与量

Daunorubicin (DNR; 明治製薬) と minocycline (MINO; 日本レダリー) については臨床投与量^{7,8)}に基づいて、成人の平均体重を 60 kg として算出した量 5 mg/ml/kg と 3.33 mg/ml/kg を 1 回に投与した。Gentamicin (GM; エッセクス日本), lincomycin (LCM; 日本アップジョン), mitomycin C (MMC; 協和発酵) は

それぞれ臨床投与量の 12, 5, 6.25 倍量すなわち、24, 25, 0.5 mg/ml/kg で投与した。さらに MINO については添加剤を含まない試薬(純度 94~99%, 力価: minocycline base として 857 mg/g)を Sigma 社より購入して製剤と同じ濃度で使用した。

2) 動物

体重 2.5~4.0 kg の健康な成猫(有限会社金丸実験動物)を使用した。

3) 投与方法

実験の方法はすべて日本抗生物質医薬品基準(日抗基)⁹⁾に則って行なった。猫に pentobarbital (Pitman-Moore, 64.8 mg/ml) を 0.5 ml/kg の割合で i. p. 投与し、約 0.5 時間後に Heparin (清水製薬, 1,000 U/ml) 1 ml を i. v. 投与した。次いで右頸動脈と左右の大腿静脈にカニューレーションを行ない、右頸動脈のカニューレを血圧計(三栄測器, Biophysio-system 180)に接続した。血圧が安定してから、左大腿静脈に histamine phosphate (His; 関東化学, 1 µg/ml) を 0.05, 0.1, 0.15 ml/kg の割合で 5 分間隔で投与した。これを最低 3 回は繰り返す。投与 His 量に対する血圧降下の値が一定となった時点で His 感受性試験を終了し本実験に移った。薬剤投与は右大腿静脈より、特別の場合を除きすべて 5 分間隔で行ない、必要に応じて His 0.1 µg/kg を

* 東京都品川区上大崎 2-10-35

Table 1. Change in blood pressure after successive administrations of daunorubicin alone

DNR-administration	1st	2nd	3rd	4th	5th
Evaluation I	23.1	23.1	16.7	23.1	29.6
Evaluation II	100.0	100.0	72.3	100.0	128.1

Order of administrations: H—D¹⁰—D—H¹⁰—D—H—D—H—D—H
 H: His, D: DNR
 numerals: interval (min)

Table 2. Decrease in blood pressure after alternate or simultaneous administrations of daunorubicin and minocycline

DNR-administration	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th
Expt. 1	13.4 ^a	26.9	46.5	84.2	107.1	
	100.0 ^b	200.7	347.0	628.2	799.3	
Expt. 2	5.3 ^a	31.6	76.5	150.0		
	100.0 ^b	596.2	1,443.4	2,830.2		
Expt. 3	7.4 ^a	22.2	21.1	28.6	38.1	82.4
	100.0 ^b	300.0	285.1	386.5	514.9	1,113.5

Sequence of administrations: H—D—M—D—H—M—D—H—Mx—H—Mx—H—Mx—H
 Mx: mixture of DNR and MINO

a: Evaluation I
 b: Evaluation II

投与して、His に対する感受性を調べた。

4) 評価法

薬剤による血圧降下が有意なものであることを、2段階の評価法によって決めた。評価法Iは基本的には日抗基の評価法に基づいた方法である。すなわち、対象薬剤の前と後ろに投与した His (0.1 μg/kg) による血圧降下値の平均とこれに挟まれた薬剤による血圧降下値との比をとって表わした。評価法IIは同一薬剤の1個体についての投与経過を調べるために用いた方法で、評価法Iで得られた値のうち、1回目の薬剤投与によって得られた値と2回目以後の薬剤投与によって得られた値の比として表わした。

II. 成績

まずはじめに、DNR 単独投与による実験動物の血圧への影響を調べた。Table 1 に示すように、5回の連続投与によっても血圧降下値はあまり大きくなることはなく、5回目の投与後にも1回目の28.1%増であった。同様の実験を MINO についても行ない、MINO 単独による血圧への影響を調べたが、MINO 単独の連続投与でも血圧は DNR 同様に有意に低下しなかった。

ところが、DNR と MINO を同一個体に交互に投与すると、Table 2 に示すように著しい血圧降下が認められた。DNR 3回目投与後の血圧降下率は1回目の投与後の血圧に対して285~1,443%で、最大値1,443%の

時は標準の His に対しても76.5%であった。3回の交互投与の後で DNR と MINO の混液をそれまでと同様にして投与すると、さらに著しい血圧降下がみられ DNR 1回目の投与後の血圧に対して386~2,830%の降下率を示し、評価法Iによっても標準 His に対して28~150%であった。特に実験2ではその後血圧は回復せず実験動物は蘇生しなかった。

この実験から DNR と MINO を同時に投与するとおのおのを交互に投与した時より大きな血圧降下を引き起こすことが示唆されるが、Table 2 に示した実験では同時投与以前に交互投与を行っておりその影響を考慮しなければならない。そこで、はじめから同時投与し、2剤混合投与のみの血圧への影響を調べた (Table 3)。その結果、ただ1回の混合物同時投与によって標準 His に対して140%の血圧降下を示した。この値は DNR 単独の初回投与50回の、His に対する平均血圧降下率16.2%の8.6倍であった。

次に、これまでの実験で認められた血圧降下が両薬剤に含まれる添加剤によるものか否かを検討するため、MINO の試薬を用いて同様の実験を行なった。その結果を Table 4 に示した。DNR と交互投与する MINO に、製剤を用いる代わりに試薬を用いた場合でも、2回目の DNR によって著しい血圧降下を示し (標準 His に対して187.5%)、1回目の DNR 投与による血圧降

Table 3. Decrease in blood pressure after combined administration of daunorubicin and minocycline

	Mean value of 50 1st administrations of DNR	Mixture of DNR and MINO
Evaluation I	16.2	140.0
Evaluation II	100.0	864.2

Table 4. Effect of additional agents

DNR-administration	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th
Evaluation I	25.0	187.5	35.3	31.6	88.9
Evaluation II	100.0	750.0	141.2	126.4	355.6

Sequence of administrations : H-D-puMINO-D-H-puMINO-D-H-puMx-H-puMx-H
 puMINO : pure minocycline
 puMx : mixture of DNR and puMINO

Table 5. Previous administrations of gentamicin, lincomycin and mitomycin C

DNR-administration	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th
Expt. 1	8.7 ^a 100.0 ^b	111.1 1,277.0	100.0 1,149.4		
Expt. 2	11.8 ^a 100.0 ^b	32.3 273.7	103.2 874.6	141.7 1,200.8	245.5 2,080.5
Expt. 3	30.8 ^a 100.0 ^b	11.8 38.3	29.4 95.5	135.7 440.6	115.6 375.3

Sequence of administrations :

GM-LCM-MMC-H-D-M-H-D — M-D-H (Expt. 1)
 — M-D-H-Mx-H-Mx-H (Expt. 2 and 3)

a : Evaluation I

b : Evaluation II

Table 6. Intervals between alternate administrations

DNR-administration	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th
Evaluation I	13.6	11.8	12.5	5.9	210.8
Evaluation II	100.0	86.8	91.9	43.4	1,547.8

Sequence of administrations : H-D-M-H —⁶⁰ H-D-M-H —¹⁸⁰ H-D-M-H
 —Mx-H-Mx-H
 numerals : interval (min)

下の 7.5 倍となった。

このような DNR と MINO の併用によって誘発される血圧降下が他の抗生物質によって影響を受けるか否かを調べるために次の実験を行なった。すなわち 1 回目の DNR を投与する以前に、前もってアミノ配糖体抗生物質として GM, マクロライド系抗生物質として LCM, 抗腫瘍性抗生物質として MMC をそれぞれ 1 回ずつ投与しておき、その後 DNR を投与した (Table 5)。DNR の 1 回目投与では DNR 単独投与と同程度の血

圧降下を示すのみであるが、MINO 投与後の 2 回目の DNR の投与によって著しく血圧が降下した。同様に 3 回目以降も血圧の降下は続き、さらに 2 剤同時投与によって一層著しく降下した。以上のパターンは、GM, LCM, MMC の前投与が DNR と MINO による血圧降下には何ら影響を与えないことを示している。

DNR と MINO の交互または同時投与による血圧降下は両剤の血中濃度に依存している可能性が考えられるので、両剤の投与間隔を変えて実験を行なった結果を

Table 7. Simultaneous administration of minocycline and various doses of daunorubicin

	Mean value of 50 1st administrations of DNR	Dose of DNR (mg/kg)				
		1.0	2.0	3.0	4.0	5.0
Evaluation I	16.2	19.0	21.4	88.6	180.9	158.6
Evaluation II	100.0	117.3	132.0	546.9	1,116.4	979.0

Table 6 に示す。これから DNR と MINO の投与間隔を1時間以上にすると血圧降下は起こらないことがわかった。

血中濃度の依存性をさらに詳しく調べるため MINO の投与量を 3.33 mg/ml/kg と一定にし、同時に投与する DNR の投与量を変えて実験を行なった結果が Table 7 である。この場合、投与薬剤の体内蓄積の可能性を排除するため1回の投与に1匹の猫を使用した。この実験から MINO 3.33 mg/ml/kg と DNR 2 mg/ml/kg の同時投与では血圧降下は全く起きないが、DNR が 3 mg/ml/kg を超えると急激に血圧は降下することが明らかとなった。

III. 考 察

単独投与ではほとんど血圧に影響を及ぼさない2種の抗生物質、DNR と MINO を併用すると急激な血圧降下を引き起こすことを実験的に明らかにした。この血圧降下は添加剤によるものでないこと、また少なくとも GM, LCM, MMC などの抗生物質は、2剤併用による血圧降下に何ら影響を与えないことがわかった。

以前より DNR には、長期投与によって骨髄機能の抑制と心筋の器質的障害が起きるといわれている^{10,11)}、この障害は慢性的であり¹¹⁾、今回私達が明らかにした急性の血圧降下とは本質的に異なるものである。他方 MINO には、血小板と顆粒球の減少、抗酸球の増加やプロトンポンプ活性の抑制が時として起きることが報告されている¹²⁾、これらの副作用は現在のところ血圧降下と直接関係がないと考えられるため、ここで示した急性の血圧降下は2剤の併用によって新たに誘発されるものと考えられる。今のところ、この血圧降下の起きる機序については不明であるが、両剤の血中濃度が閾値を超えた時におきるであろうことは容易に推察される。

Table 6 に示したように、MINO を投与した後1時間以上経てから DNR を投与したのでは血圧降下は誘発されなかった。また DNR と MINO の混合物同時投与時に血圧降下をひき起こす DNR の最小投与量は 3 mg/kg であり、2 mg/kg では全く血圧が降下しなかったことから、少なくとも DNR には閾値があると推察される。

今回の実験に用いた1回の投与量は成人1日の投与量

であるが、この量を検定のために日抗基に規定された量と比較すると、DNR は同量、MINO は 1.1 倍量であった。このことは、極端な大過剰量を投与したために血圧降下が起きたのではないということを示している。

DNR は投与後かなり早く血中から組織へ移行し、血中には 13-OH 体の daunorubicinol として残存する¹³⁾。本実験で示した急性の血圧降下が、daunorubicinol やその他の変性体と MINO との相互作用によってひき起こされる可能性も否定はできないが、投与間隔から考えると DNR そのものが関与していると推察される。今後この血圧降下の機序を明らかにしてゆくつもりであるが、His には充分感受性のある個体でも DNR と MINO の投与によって血圧が降下しない個体が稀にあるため、His とは全く異なる機序によって血圧降下が起きると考えられる。

文 献

- 1) 上田 泰, 斉藤 篤, 福岡義和, 滝 秀雄, 保田 隆, 才川 勇: β -lactam 系抗生剤と抗癌剤の併用に関する研究. *Chemotherapy* 30: 590~591, 1982
- 2) MOODY M R, MARRIS M J, YOUNG V M, MOYE III L A, SCHIMPF S C, WIERNIK P H: Effect of two cancer chemotherapeutic agents on the antibacterial activity of three antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 14: 737~742, 1978
- 3) TAKAHATA M, YAMASHIRO Y, YOTSUJI A, FUKUOKA Y, YASUDA T, SAIKAWA I, UEDA Y: Enhancement of 5 fluorouraciluptake into the bacterial cell by piperacillin. *J Antibiotics* 39: 1167~1171, 1986
- 4) 暮部 勝: 抗菌薬による抗腫瘍薬の副作用の軽減. *臨床医* 12: 128~134, 1986
- 5) 桑野信彦: ポリエン系抗生剤と制がん剤との併用増強の試み. *癌と化学療法* 8: 681~688, 1981
- 6) AKIYAMA S, HIDAKA K, KOMIYAMA S, KUWANO M: Control of permeation of bleomycin A₂ by polyene antibiotics in cultured chinese hamster cells. *Cancer Res* 39: 5150~5154, 1979
- 7) 清水喜八郎, 紺野昌俊編: 新・抗生物質の使い方, II. 抗生物質各論 106~107 頁, 医学書院, 1984

- 8) 日本医薬品情報センター編: Drugs in Japan 第9版, 536頁, 薬業時報社, 1985
- 9) 日本抗生物質学術協同会編: 日本抗生物質医薬品基準解説, 一般試験法 617~618頁, 717~718頁, 薬業時報社, 1982
- 10) MARCO A D, SILVESTRINI R, GAETANI M, SOLDATI M, OREZZI P, DASDIA T, SCARPINATO B M, VALENTINI L: "Daunomycin" a new antibiotic of the rhodomycin group. *Nature* 201: 706~707, 1964
- 11) LORIN E A, BUSHORE J, JOHNSON W W, ITO J: Daunomycin: a cardiotoxic agent. *J Natl Med Assoc* 63: 261~267, 1971
- 12) BENITZ K F, ROBERT G K S, YUSA A: Morphologic effects of minocycline in laboratory animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 11: 150~170, 1967
- 13) PAUL A A, BRANNER D E, CHOU F E, KUBO H, BACHUR N R: Facile and definitive determination of human adriamycin and daunorubicin metabolites by high-pressure liquid chromatography. *Durg Metab Disp* 8: 152~156, 1980

DECREASE IN BLOOD PRESSURE CAUSED BY ANTITUMOR AND ANTIMICROBIAL ANTIBIOTICS (I)

AKIHIKO YAMAMOTO and MITSUHIRO NUMATA

Department of Antibiotics, National Institute of Health,
2-10-35 Kamiohsaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan

KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

We observed a rapid and drastic decrease in blood pressure when DNR and MINO were alternately or simultaneously injected into cats at clinical doses. The percentage decrease against His standard was 22.2~76.5% for alternate and 28.6~150% for simultaneous administrations. Experiments in which we used pure minocycline showed that other agents were not responsible for the decrease in blood pressure. Other antibiotics, GM, LCM and MMC, had no effect on the decrease in blood pressure when administrated before injection of DNR and MINO. No decrease in blood pressure occurred if the interval between injection of DNR and MINO was sufficiently wide, e.g., one hour. In simultaneous administration with 3.33 mg/kg of MINO, blood pressure did not decrease up to 2 mg/kg of DNR, but it drastically decreased at 3 mg/kg of DNR.

These results suggest that this drastic decrease in blood pressure can be avoided if the concentrations of the two drugs are lower than the threshold value and the interval between administrations is sufficiently wide.