

Piperacillin による aminoglycoside 剤など各種抗菌薬の腎毒性軽減作用

片平潤一・深田智子・戸塚恭一・熊田徹平・清水喜八郎

東京女子医科大学内科*

四反田 都

東京女子医科大学中央検査部

(昭和 63 年 8 月 4 日受付)

重症感染症には aminoglycoside 剤 (AGs) および cephem 剤などを中心とした多剤併用療法が用いられている。その際に併用した piperacillin (PIPC) の AG 剤, cephem 剤などの腎毒性に対する軽減作用を尿中 *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) をパラメーターとして臨床例について検討した。AGs, cephem 剤, 抗真菌剤などに PIPC を併用した場合に NAG 値の上昇がみられた症例は 43% であったのに対して, PIPC を併用しなかった場合は 74% に上昇した。この差は $p < 0.01$ で有意であった。PIPC を併用しない場合は, 治療前の NAG 値が高いほど治療後の値も上昇した。AGs, および他併用抗生剤の種類によって PIPC の腎毒性軽減作用に影響を与えていなかった。これらの結果は PIPC が AGs, cephem 剤および抗真菌剤などの併用時の腎毒性を軽減するものと考えられた。

Key words: Piperacillin, Aminoglycosides, 腎毒性, NAG

血液疾患のような免疫不全状態における感染症は重症になりやすいために, 一般に強力な抗菌剤が多剤併用療法の形で用いられている¹⁻²⁾。Ureidopenicillin の一つである piperacillin (PIPC) はグラム陽性菌と陰性菌に強い抗菌活性を有しており³⁾, aminoglycoside 剤 (AGs) cephem 剤および抗真菌剤とともに上述の感染症に併用されることが多い³⁻⁵⁾。PIPC に probenecid 様作用のあること, および動物実験における PIPC の cephem 剤, 特に cephaloridine, AGs の腎毒性軽減作用などの基礎的成績については既に報告してきた⁶⁻⁸⁾。臨床上でもこの効果が認められれば, cephem 剤および AGs などの各種抗菌剤を投与することの多い血液疾患患者にとって特に有用であることが考えられる。

我々は, 血液疾患における感染症の入院患者について PIPC が臨床的に AGs をはじめとする各種抗菌剤の腎毒性を軽減するか否かを検討した。

I. 材料と方法

1985 年 10 月から 1987 年 2 月までに入院した基礎疾患が血液悪性腫瘍患者 254 例について検討した。中等症から重症感染症を cephem 剤, aminoglycosides (AGs), および amphotericin-B (AMPH) などの抗真菌剤を含む多剤併用療法で治療した。基礎疾患の内訳は

Table 1 に示すようにリンパ性, 非リンパ性急性白血病, 悪性リンパ腫, 再生不良性貧血などである。多剤併用療法は主に抗腫瘍剤によって著しい骨髄抑制が起きたときの重症感染症に投与された。おのおのの抗生剤の投与方法は以下のとおりである。AGs はすべて 1-1.5 時間の点滴静注。Amikacin (AMK): 200 mg \times 2-4 回。Gentamicin (GM): 80 mg \times 2-3 回。Tobramycin (TOB): 80 mg \times 2-4 回。Micronomycin (MCR): 60 mg \times 3-4 回。Astromycin (ASTM): 200 mg \times 3-4 回。Dibekacin (DKB): 100 mg \times 3-4 回。PIPC および cephem 系抗生剤のほとんどは AGs に先行して 1-1.5 時間の点滴静注で 2 g \times 3 回投与した。AMPH は点滴静注で 7 時間かけて 1 mg から漸増した。Miconazole (MICO) は 2 時間点滴静注で 400 mg から 800 mg に漸増した。

血中尿素窒素, 血清クレアチニン, 尿中 *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), 血中, 尿中 β -2-microglobulin (β -2 MG), および血中, 尿中 Na, K を経時的に測定した。

尿中 NAG は 24 時間蓄尿で sodium-cresolsulphonphthaleinyl-*N*-acetyl- β -D-glucosaminidase (MCP-NAG) を用いる蛍光法 (NAG テスト, 塩野義製薬) で測定した⁹⁾。NAG 値は尿量の変化による影響を除くために尿

* 東京都新宿区河田町 8-1

Table 1. Patient distribution

	Group A ¹⁾	Group B ²⁾	Group C ³⁾	Group D ⁴⁾
Age (range, mean)	17~80, 48.6	16~84, 51.5	16~75, 46.0	15~84, 47.4
Sex (female/male)	1:0.63	1:0.73	1:0.75	1:0.85
disorders				
AML ⁵⁾	63	23	3	3
ALL ⁶⁾	11	13	0	2
ATL ⁷⁾	9	2	0	0
CML・BC ⁸⁾	2	4	0	1
Multiple myeloma	19	9	0	1
Aplastic anemia ⁹⁾	18	12	1	2
Malignant lymphoma	15	14	2	2
Myelodysplastic syndrome	4	1	1	0
Others ¹⁰⁾	9	6	0	1
Total	150	84	7	12

1): Patients treated with AGs, PIPC and other antibiotics

2): Patients treated with AGs and some antibiotics other than PIPC

3): Patients treated with AGs and some antibiotics other than PIPC, which was administered a few days after

4): Patients treated with AGs, PIPC and other antibiotics but PIPC was stopped a few days after

5): Acute myelogenous leukemia (FAB classification M1-6)

6): Acute lymphoblastic leukemia (FAB classification L1-2)

7): Adult T cell leukemia

8): Chronic myelogenous leukemia in blastic crisis

9): Including one patient with drug-induced pancytopenia

10): Including patients with breast cancer with bone marrow involvement, neuroblastoma with bone marrow involvement, hypereosinophilic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, and hypereosinophilic syndrome

Table 2. Changes in urinary NAG values

	Increase	Decrease or no change	Variable
Group A ¹⁾	65	61	24
Group B ²⁾	62	15	7

1): Patients treated with AGs and PIPC.

2): Patients treated with AGs without PIPC.

中クレアチニン値で除して units/g で示した (正常範囲: 2.2 ± 1.3 units/g)⁹⁾。増減については、微細な変動の影響を除外するために抗生剤投与前値よりも 10 units/g 以上増加したものを増加ととり、それ以下の増加と減少したものを減少または不変とし、変動が定まらなかったものを不定とした。 β -2 MG は 24 時間蓄尿で酵素免疫法 (Phadezyme- β -2-microtest, Pharmacia) によって測定した (正常範囲: $0.5-2.0$ μ g/ml)¹⁰⁾。血中、尿中 Na, K は flame photometry で測定した。血清クレアチニン値は抗生剤投与中に 2 例で増加していたが、この 2 例とも多発性骨髄腫による腎障害の悪化と考えられたため症例には含んでいない。全例で抗生剤投与によると思われる明らかな血清クレアチニン値の上昇はなかった。

II. 成 績

併用薬剤として PIPC を含んで治療を行なった症例は 150 例で、含んでいなかった症例は 84 例であった。この 2 群間で基礎疾患や増殖性疾患の割合、年齢分布などに差はなかった (Table 1)。PIPC を含む併用療法群では尿中 NAG が上昇したものは 65 例で 43%、上昇しなかったものは 61 例で 41% であった (Table 2)。代表的な例を提示する。症例は 55 歳の急性骨髄単球性白血病の男性であった。抗白血病療法による骨髄抑制中に重症感染症を併発した。MCR, cefotiam (CTM), PIPC を投与されているが、尿中 NAG と β -2 MG とともに増加しなかった (Fig. 1)。

PIPC 非併用群では、尿中 NAG は 62 例、74% で増加したのに対して、増加しなかったのは 15 例、18% にすぎなかった (Table 2)。この代表的な例は骨髄増殖異常症候群 (refractory anemia with excess of blasts: RAEB) から急性白血病に移行した 65 歳の男性であった (Fig. 2)。経口 cytosine arabinoside の長期投与後に著明な骨髄抑制が起こり、肺炎などの諸感染が併発した。Latamoxef (LMOX)+MCR から cefamandole (CMD)+ceftizoxime (CZX)+AMK に変更してから尿中 NAG が増加し、AMK の量を半減してから尿中 NAG が減少した (Fig. 2)。CMD, CZX は影響し

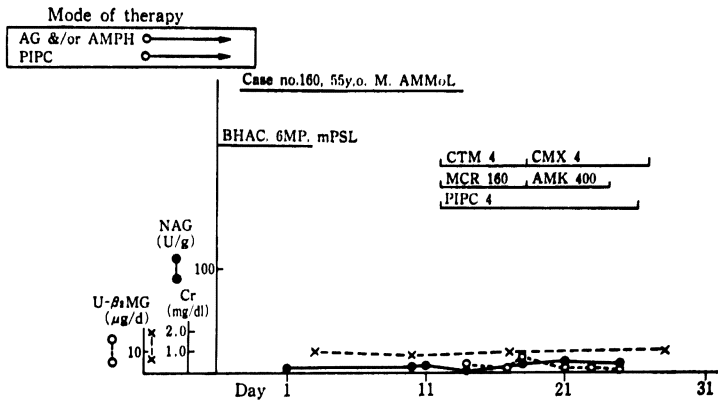


Fig. 1. Changes in NAG values in a patient treated with AGs and PIPC

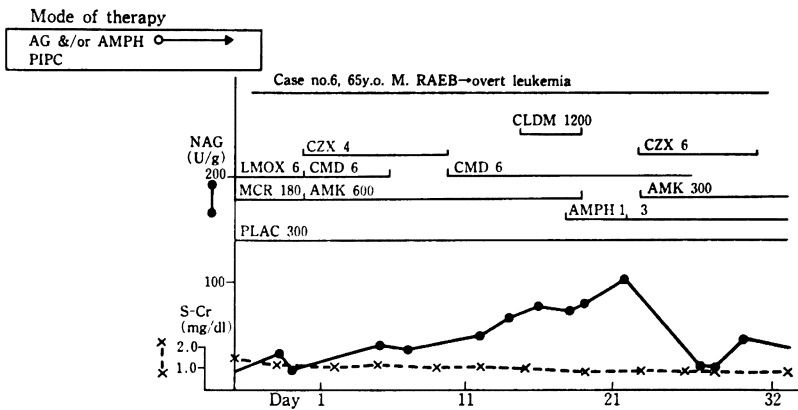


Fig. 2. Changes in NAG values in a patient treated with AGs without PIPC

ていないように思われる。

尿中 NAG が増加する場合は、一般に AGs や AMPH の投与 3～4 日後より増加して、投与中止後翌日または翌々日に低下し始めた。

これら 2 群における尿中 NAG の増減は χ^2 検定で 1% の危険率で有意に差があった (Table 2)。これら 2 群のほかに、当初 AGs や AMPH で治療していて、PIPC を後に加えたものが 7 例あった。うち 1 例では、AMK 投与で尿中 NAG が増加したが、併用剤中の fosfomycin (FOM) を PIPC に変更したところ、NAG は減少した。

もう 1 例は 64 歳の RAEB の男性で、感染に対して AMK を 600 mg に増量し MICO を加えた頃より NAG は増加し始めたが、AMK を ASTM に換えて AMPH を加えたところ、NAG はさらに 329 units/g まで上昇した。ところが PIPC をこれらに加えたところ NAG 値は前値までは下がらないものの 162 units/g に減少した。Ofloxacin (OFLX) と clindamycin (CLDM)、また cefmenoxime (CMX) の併用開始時に一致して NAG

が増加しているが、前二者は中止後も NAG はさらに増加し、CMX は投与中にもかかわらず NAG は急減していることから、これら cephem 剤は NAG の動きにはかかわっていないと思われる (Fig. 3)。

さらに、これらの投与方法の他に当初 AGs や AMPH と PIPC を併用しているが、後に PIPC を中止した例が 12 例あった。これらの群においては PIPC の効果ははっきりしなかった。薬剤起因性汎血球減少症の 75 歳の女性例を提示する。肺炎に対して AMK と PIPC を投与したが、NAG の上昇ははっきりしない (104 units/g から 128 units/g)。しかし PIPC を中止して CMD と CMX を加えたところ、NAG 値は急速に 208 units/g まで増加した (Fig. 4)。Cephem 剤投与中にもかかわらず AMK 中止後 NAG 値は漸減しているため、NAG の上昇は AMK によるものと考えられる。

これら 2 群における NAG 値の変動は PIPC の効果をさらに裏付けるものと考えられる。また AGs に cephem 剤を併用したときの NAG 値に与える影響も考え

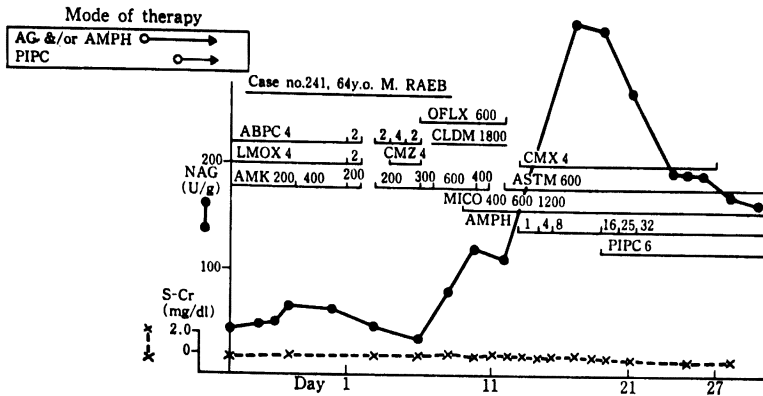


Fig. 3. Changes in NAG values in a patient treated with AGs, subsequently combined with PIPC

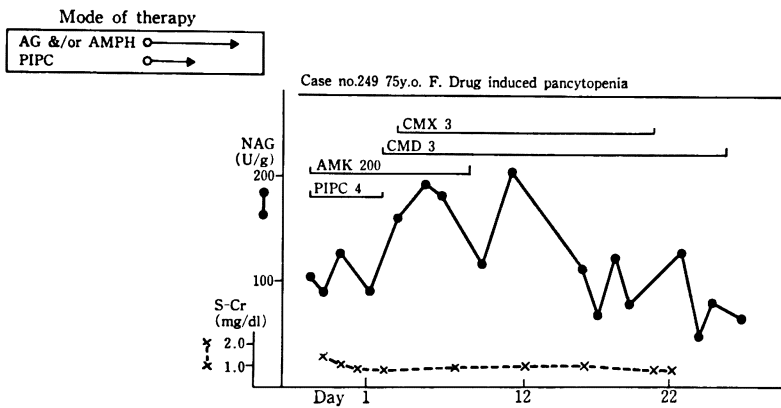


Fig. 4. Changes in NAG values in a patient treated with AGs and PIPC, which was subsequently withdrawn

られるが、NAG 値の上昇は AGs の投与に一致しており、cephem 剤併用でさらに増加することもみられなかったため、cephem 剤の影響はそれほど強くないと思われた。

AGs あるいは AMPH のみの群とそれらに PIPC を併用している群を抗生剤投与前の NAG 値によっておのおの 6 群に分けた (Fig. 5)。便宜的に投与前 NAG 値が 0-10 units/g, 11-20 units/g, 21-50 units/g, 51-100 units/g, 101-150 units/g, 151-200 units/g で分けると、PIPC を併用しない群では併用した群でよりも、特に投与前値が高い場合に投与後の NAG 値が増加した。

このような PIPC の効果が AGs および抗真菌剤の種類によって影響を受けているかどうかを検討した (Table 3)。PIPC を併用しない場合は GM のみならず、腎毒性が比較的弱いとされている MCR, AMK, ASTM, DKB でもほとんどで NAG は増加した。しかし PIPC

を併用した群では、AGs の種類にかかわらず多くの例で NAG の増加を認めなかった。このことは AGs と AMPH を併用した場合も、カッコで示した非併用例でも同様であった。

AGs および AMPH は cephem 剤などと併用投与されることが多いが、cephem 剤などの薬剤が PIPC の NAG に対する効果に影響を与えているかどうかを検討した (Fig. 6)。PIPC 投与群と非投与群では併用薬剤の種類に若干の差があり (前者では CTM, CMZ, 後者では ABPC, MINO, FOM が多い)、これらが NAG 値変動に影響を与えている可能性は否定できないが、どの併用薬剤においても PIPC を併用しないと尿中 NAG は上昇することが示された。したがって、併用薬剤は PIPC の効果に影響していないと考えられる。

尿中 NAG 以外に腎障害の指標として β -2 MG や尿中 Na, K など一部症例で検討したが、一定した変

Table 3. Changes in NAG values in various AGs

AGs		GM	ASTM	MCR	AMK	TOB	DKB	AMPH	MICO
Group A ¹⁾	I ³⁾	2 (0) ⁵⁾	3 (1)	17 (11)	31 (20)	2 (2)	8 (6)	17 (1)	5 (0)
	D ⁴⁾	0 (0)	0 (0)	23 (21)	32 (20)	1 (1)	3 (2)	14 (3)	9 (0)
Group B ²⁾	I	5 (1)	7 (4)	7 (4)	28 (19)	5 (1)	2 (2)	23 (5)	11 (3)
	D	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (8)	0 (1)	0 (0)	4 (3)	3 (0)

- 1) : Patients treated with AGs and PIPC
- 2) : Patients treated with AGs without PIPC
- 3) : Number of patients whose NAG values increased
- 4) : Number of patients whose NAG values decreased
- 5) : Parenthesis : number of patients with AGs, but without AMPH or MICO.

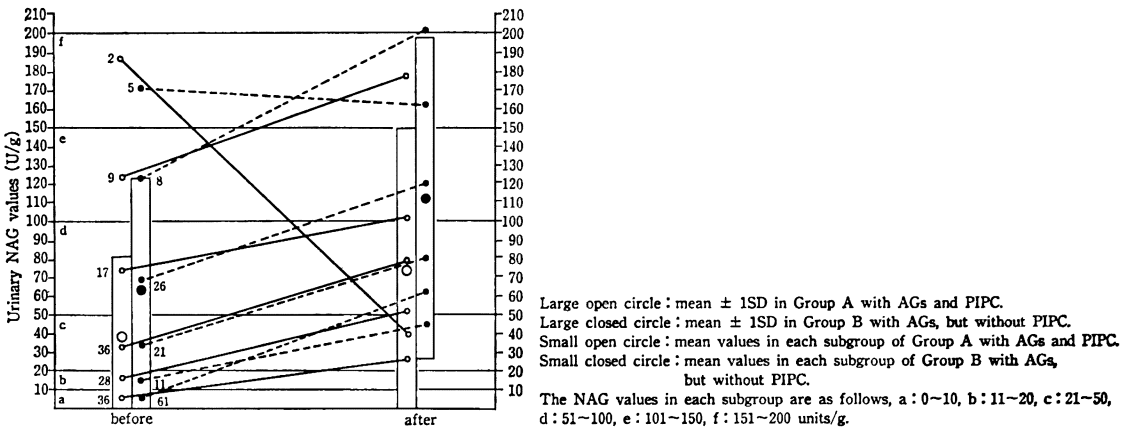


Fig. 5. Changes in NAG values subdivided into six groups by value before therapy

化はみられなかった。

III. 考 察

AGs の副作用に腎障害があげられ、ある場合には急性腎不全にまで進行することがある^{11,12)}。AGs は尿細管上皮細胞のライソゾームに取り込まれた後、尿細管に放出される^{2,13)}。AGs の腎毒性はこの尿細管細胞に蓄積することによって引き起こされると考えられている^{2,14)}。免疫不全状態における感染症の約半分以上はグラム陰性杆菌によって起こっている¹⁵⁻¹⁷⁾。悪性血液疾患を含めて悪性腫瘍患者の場合は、抗腫瘍剤による顆粒球減少期にしばしば致死的な感染が起こるが、この期間は抗菌剤が効きにくく、また複数菌感染が起こることが多く¹⁷⁾、さらに感染症の約半数では病原菌が検出されないために¹⁵⁾、AGs や cephem 剤を含む多剤併用療法がしばしば長期間にわたって行なわれる。また抗菌剤がある期間使用されると、菌交代現象として真菌感染が起こってくるために、AMPH や MICO のような抗真菌剤も併用さ

れる。したがって、悪性腫瘍患者の感染症治療に際しては AGs や AMPH、あるいはそれらに cephem 剤などを併用することにより腎障害が起こりやすく、それが治療の妨げになる。

PIPC は *P. aeruginosa* を含めて広い抗菌スペクトルをもち⁵⁾、血液疾患患者の感染症には多剤併用療法中の 1 剤として用いられることが多い^{16,18)}。こうした強い抗菌力の他に、近年我々は、動物モデルにおいては cephaloridine あるいは GM の腎毒性の防御効果を認め報告した⁶⁾。

尿中 NAG は近位尿細管のライソゾームから放出されると考えられている¹⁹⁾。一方、血中の NAG は分子量が大きく基底膜を通過できないので、尿中 NAG 値には影響しない。したがって、尿中 NAG の測定は尿細管障害の早期発見に有用である^{19,20)}。また AGs の腎毒性の早期のマーカーにもなることが報告されている^{18,21-23)}。

この臨床研究は多数の血液疾患患者の感染症の治療に

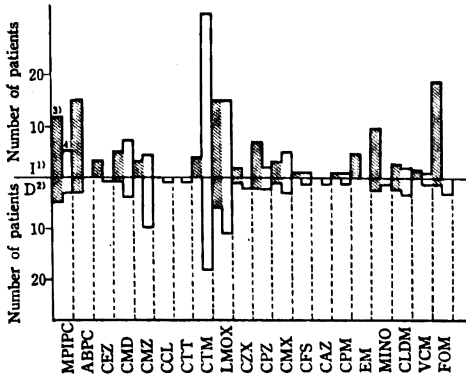


Fig. 6. Changes in NAG values for various drugs given concomitantly

- 1) Number of patients whose NAG values increased.
- 2) Number of patients whose NAG values decreased or did not change.
- 3) Shaded bar: number of patients in Group B with AGs, but without PIPC.
- 4) Open bar: number of patients in Group A with AGs and PIPC.

PIPC を併用した場合、AGs や AMPH あるいはこれら薬剤と cephem 剤の併用による腎毒性を防ぐことができるかどうかを、尿中 NAG を指標として検討したものである。その結果、PIPC を併用しなかった場合には尿中 NAG は 74% の例で増加したのに対して、併用した場合は 43% でしか増加しなかった (Table 2)。この差は統計的に有意であった。また PIPC 併用の有無にかかわらず、これらの症例において抗菌剤投与後に血中尿素窒素や血清クレアチニンが上昇した例はなかった。したがって PIPC は尿中 NAG の動きによって認められる早期の腎障害の防御には有効であるが、血清クレアチニンの上昇するような強い障害をも防ぐことができるかどうかは不明である。しかし Fig. 5 に示すように、治療前の NAG 値が高い場合ほど、PIPC を加えると治療後の NAG 値の上昇は抑えられる傾向があった。この効果はどの AGs でも認められた。AMPH での NAG の増加は AMK と同程度で MICO はそれよりも低かったが、PIPC の効果はこれら抗真菌剤においても有効であることが推定されたが、この点については必ずしも基礎的データは充分でなく、今後の検討がさらに必要であろう。

β -2 MG は糸球体からろ過されて近位尿管から再吸収されるので²⁴⁾、近位尿管が AGs や AMPH によって障害されると、尿中 β -2 MG が増加する^{22,25)}。尿中 NAG と同様に β -2 MG を指標として PIPC の効果を検討したところ、PIPC 併用群では 37%、非併用群では 42% で増加し、明瞭な差は認められなかった。これは PIPC が β -2 MG 排泄のメカニズムに作用しないためとも考えられるが、それよりはむしろ尿中 NAG と異なって尿中 β -2 MG 値には血中の β -2 MG が大きく影響し

ているためであることも考えられる。

AGs や特に AMPH の腎障害は Na^+ , K^+ , Mg^{2+} の尿中への喪失の形をとることがあり²⁶⁻²⁸⁾、これは AMPH が K^+ , Na^+ の細胞透過性を亢進させるためであると説明されている²⁷⁾。我々の症例では多くの場合尿中 Na , K は AGs や AMPH の投与によって変動せず、一部で増加する例はみられたが、PIPC の抑制効果ははっきりしなかった。これは PIPC が細胞透過性には影響しないことを示唆するのかもしれない。

動物実験モデルにおいて FOM と CET が尿管上皮細胞のライソゾーム膜強度を強めることで AGs の腎毒性を防ぐという報告がある²⁹⁻³¹⁾。さらに、FOM は少数の患者において NAG の増加を抑えたという報告もある。しかし我々の症例においては Fig. 6 に示したように、FOM の効果は認められなかった。

PIPC の効果のメカニズムについては、尿管上皮細胞に対する親和性が強いことから、AGs の尿管上皮細胞内への流入を抑制することが推察されているが⁷⁾、この検討は充分とはいえない。PIPC は *in vitro* および腎障害患者において、AGs を不活化するという報告がある^{35,36)}。しかし腎機能は正常ならば PIPC を投与しても TOB の血中濃度と半減期には影響しないといわれている³⁷⁾。我々の症例の血中クレアチニン値はいずれも正常範囲にあるので、PIPC の効果は AGs の不活化によるのではないと考えられた。

結論として、PIPC は AGs や AMPH、あるいは cephem 剤との併用による腎障害を減少させることを臨床例によって認めた。このメカニズムの解明は従来の報告に加えてさらに検討を必要とするが、従来経験的に penicillin 群と AGs の併用は、相互作用による腎毒性の増強のない点から併用の組み合わせが推奨されていたが、むしろ積極的に腎毒性を軽減することが示唆された。したがって、PIPC の強い抗菌力も考え合わせて、免疫不全状態での重症感染症には AGs などに PIPC を併用することは有用な併用療法になるものと思われる。

文 献

- 1) BODEY G P: Antibiotics in patients with neutropenia. Arch Intern Med 144: 1845~1851, 1984
- 2) POWELL J H: *In vitro* response of rat and human kidney lysosomes to aminoglycosides. Biochem Pharmacol 31: 3447~3453, 1982
- 3) HEIDEMANN H T H, GERKENS J F, SPICKARD W A, JACKSON E K, BRANCH R A: Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. Am J Med 75: 476~481, 1983
- 4) ARPI M, JORGENSEN P E, PEDERSEN H E: *In vitro* studies of the synergism of piperacillin

- and netilmicin against blood culture isolates. *Chemotherapy* 32 : 68~74, 1986
- 5) HOLMES B, RICHARD D M, BROGDEN R N, HEEL R C : Piperacillin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 28 : 375~425, 1984
 - 6) HAYASHI T, WATANABE Y, KUMANO K, KITAYAMA R, YASUDA T, SAIKAWA I, KATAHIRA J, KUMADA T, SHIMIZU K : Protective effect of piperacillin against the nephrotoxicity due to cephaloridine and gentamicin in animals. *Antimicrobial Agents Chemother* 32 : 912~918, 1988
 - 7) 戸塚恭一, 大井聖至, 熊田徹平, 清水喜八郎, 渡辺泰雄, 林 敏雄 : 抗菌薬の併用に関する研究 (第1報)。 *Chemotherapy* 34 : 286~293, 1986
 - 8) 清水喜八郎, 戸塚恭一, 熊田徹平, 片平潤一, 深田智子 : 化学療法 の 今 後 へ の 展 望 。 *臨床と研究* 65 : 1~9, 1988
 - 9) NOTO A, OGAWA T, MORI S, YOSHIOKA M, KITAKAZE H, HORI T, NAKAMURA M, MIYAKE T : Simple, rapid spectrophotometry of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase, with use of a new chromogenic substrate. *Clin Chem* 29 : 1713~1716, 1983
 - 10) MASAKA M, YOSHIMI T, TAKEDA H : Fundamental and clinical studies on the measurement of beta-2-microglobulin using pharmacial beta-2-micro RIA. *Kakuigaku* 22 : 91~99, 1984
 - 11) CRONIN R E : Aminoglycoside nephrotoxicity : pathogenesis and prevention. *Clin Nephrol* 11 : 251~256, 1979
 - 12) GIBEY R, DUPOND J-L, ALBER D, DES FLORIS R L, HENRY J-C : Predictive value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), alanine-aminopeptidase (AAP) and beta-2-microglobulin (beta-2-MG) in evaluating nephrotoxicity of gentamicin. *Clinica Chimica Acta* 116 : 25~34, 1981
 - 13) DU DUVE C, BARSY T, POOLE B, TROUET A, TULKENS P, VAN HOOFF F : Lysosomotropic agents. *Biochem Pharmacol* 23 : 2495~2531, 1974
 - 14) TULKENS P, AUBERT-TULKENS G, VAN HOPP F, TROUET A : The lysosomal toxicity of aminoglycosides. pp. 231~251. In FILLASTRE J P (ed), *Nephrotoxicity*, Masson, New York.
 - 15) KRAMER B K, PIZZO P A, ROBICHAUD K J, WITESBSKY F, WESLEY R : Role of serial microbiological surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72 : 561~568, 1982
 - 16) PIZZO R A, et al. : New beta-lactam antibiotics in granulocytopenic patients. *Am J Med* 79 : 75~82, 1985
 - 17) WHIMBEY E, KIEHN T E, BRANNON P, BLEVINS A, ARMSTRONG D : Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 82 : 723~730, 1987
 - 18) WINSTON D J, BARNES R C, HO W G, YOUNG L S, CHAMPLIN R E, GALE R P : Moxalactam plus piperacillin versus moxalactam plus amikacin in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 77 : 442~450, 1984
 - 19) STAHL P, RODMAN J S, SCHLESINGER P : Clearance of lysosomal hydrolases following intravenous infusion. *Arch Biochem Biophysics*, 117 : 594~605, 1976
 - 20) CALVIN M K, CHESNEY R W, CRING W A, ENGLAND A C, DEANGELES C : Enzymuria as a marker of renal injury and disease studies of N-acetyl-beta-glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 62 : 751~760, 1978
 - 21) DIENER U, KNOLL E, LANGER B, RANTENSTRAUCH H, RATGE D, WISSER H : Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and alanine aminopeptidase in patients receiving amikacin or cis-platinum. *Clinica Chimica Acta* 112 : 149~157, 1981
 - 22) GARTELL J M, SAN MIGUEL J G, JIMENES DE ANTA L Z, MAIN J L, ELENA M, BALLESTA A : Tobramycin and amikacin nephrotoxicity. *Nephron* 41 : 337~343, 1985
 - 23) WILSON D, WEINSTEIN A, HALL P, VIDT D : Early indications of aminoglycoside nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 25 : 253~254, 1979
 - 24) BARGGARD I, BEARN A G : Isolation and properties of a low molecular weight beta-2-globulin occurring in human biological fluid. *J Biol Chem* 243 : 4091~4103, 1968
 - 25) GIBALDI M, SCHWARTZ M A : Apparent effect of probenecid on the distribution of penicillin in man. *Clin Pharmacol Ther* 9 : 345~349, 1968
 - 26) BARTON C H, PAHL M, VAZIRI N D, CESARIO T : Renal magnesium wasting associated with amphotericin B therapy. *Am J Med* 77 : 471~474, 1984
 - 27) MEDOFF G, BRAJTHURG J, KOBAYASHI G JS : Antifungal agents useful in therapy of systemic fungal infections. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 23 : 307~330, 1983
 - 28) WEINSTEIN L, WEINSTEIN A J : The pathophysiology and pathoanatomy of reactions to antimicrobial agents. *Adv Intern Med* 19 : 109~134, 1974
 - 29) INOUE S, NIZATO T, TAKEDA U, KOEDA T : Protective effect of fosfomicin on the ex-

- perimental nephrotoxicity induced by dibekacin. *J Pharm Dyn* 5: 659~669, 1982
- 30) INOUE S, NIIZATO T, KOMIYA I, YUDA Y, YAMADA Y: Mode of protective action of fosfomycin against dibekacin-induced nephrotoxicity in dehydrated rats. *J Pharm Dyn* 5: 941~950, 1982
- 31) MORIN J P, BENDIRDIAN J P, FILLASTRE J P, VAILLANT R: Interference of fosfomycin with lysosomal membrane integrity of rat kidney cells. *Drugs Exptl Clin Res* 4: 63~66, 1978
- 32) DELINGER P, MURPHY T, PINN V, BARZA M, WEINSTEIN L: Protective effect of cephalothin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 9: 172~178, 1976
- 33) NAKANO N, KATO M, YAMANAKA M, SUGAWARA K, IKARI D, IMAI Y, ADACHI K, SHISHIDO D: Effect of fosfomycin and aminoglycoside either alone or in combination on the renal function of patients with diseases of the urinary organ. *Nishi nihon J Urol* 46: 815~826, 1984
- 34) OKAMURA K, NAKASOMA M, YAMADA K, TAKAHAMA K, TOKI T, YAJIMA S: Changes of urinary NAG in the concomitant therapy of cis-platinum and fosfomycin for gynecological malignancies. *Rinsho Sanfujinka* 39: 345~348, 1985
- 35) HALE D C, JENKINS R, MATSON J M: *In vitro* inactivation of aminoglycoside antibiotics by piperacillin and carbenicillin. *Am J Clin Pathol* 74: 316~319, 1980
- 36) THOMPSON M I B, RUSSO M E, SAXON B J, ATKINTHON E, MATSEN J M: Gentamicin inactivation by piperacillin or carbenicillin in patients with end-stage renal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 21: 268~273, 1982
- 37) LAU A, LEE M, FLASCHA S, PRASAD R, SHARIFI R: Effect of piperacillin on tobramycin pharmacokinetics in patients with normal renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 24: 533~537, 1983

PROTECTIVE EFFECT OF PIPERACILLIN ON THE RENAL TOXICITY OF AMINOGLYCOSIDES

JUN'ICHI KATAHIRA¹⁾, TOMOKO FUKADA¹⁾, KYOICHI TOTSUKA¹⁾,
TEPPEI KUMADA¹⁾, MIYAKO SHITANDA²⁾ and KIHACHIRO SHIMIZU¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, ²⁾Department of Laboratory Medicine,
Tokyo Women's Medical College,
Kawadacho 8-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Multiple combination chemotherapy mainly consisting of aminoglycosides is commonly used for severe infections. We clinically studied the protective effect of piperacillin on the renal toxicity of aminoglycosides and other antimicrobial agents, using urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as a parameter. In the population receiving aminoglycosides, cepheids, and amphotericin B with piperacillin, the rate of patients in whom the NAG value increased was 43% while the rate in that receiving no piperacillin was 74%. The difference was statistically significant with a risk factor of 1%. In the population receiving no piperacillin the higher the NAG value before therapy, the higher it was after therapy also. The reductive effect of piperacillin on the renal toxicity of aminoglycosides was not influenced by the type of aminoglycoside or other combined antibiotics. These results suggest that piperacillin decreases the renal toxicity of aminoglycosides.