

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Ⅱ

山本明彦・沼田光弘

国立予防衛生研究所*

清水喜八郎

東京女子医科大学内科

(平成元年1月26日受付)

抗生物質の併用によって新たに誘導される血圧降下を, daunorubicin と種々の抗菌剤の組み合わせについて検討した。また, minocycline と他の抗菌剤の組み合わせについても合わせて調べた。DNR を OTC, CMX, CMZ, PCG, LM, PL の各薬剤のそれぞれと併用すると一過性ではあるが劇的な血圧降下が認められ, 日本抗生物質医薬品基準に定められた標準物質である histamine に対して 1.7, 0.9, 0.77, 1.9, 1.0, 1.8 倍の値を示した。同じ現象は MINO と, 同じ tetracycline 系抗生物質である OTC の間にも観察され, その場合標準 His に対して最大 3.5 倍の値を示した。

これらの, 併用によって血圧降下を誘導する抗生物質の間には現在のところ, 化学構造から類推できるような関係を把握できないので, さらに多くの組み合わせを検討する必要がある。

Key words: 併用療法, 血圧降下, DNR, MINO

同時投与された薬物間の相互作用については, これまでも広く研究が行なわれ臨床上有用な多くの結果が得られている。

たとえば, 制酸剤は多くの薬物の吸収過程に強く影響を与えることが知られている¹⁾。また, 投与薬物が血漿蛋白質あるいは細胞膜蛋白質等の生体高分子と結合する場合には, これと結合置換を起こすような薬物の併用は, 初めに投与した薬物の血中濃度や体内滞留時間に影響を与える²⁾。

同様のことは投与薬物の代謝酵素に関して拮抗する薬物の併用によっても³⁾, また排泄時の腎クリアランスに影響を与える酸性あるいは塩基性薬物との併用によっても起こりうる⁴⁾。

このように, これまで検討されてきた薬物相互作用の研究の多くは生体内挙動についての薬物の反応速度論的相互作用ないしは薬物動態学的相互作用の研究であった。

前回, 私達は daunorubicin と minocycline を短時間の内に交互投与したり, あるいは同時投与すると, 各々の単剤投与ではまったくみられなかった, 急激な血圧降下が誘導されることを報告した⁵⁾。

これに続いて, 併用によって生体内に新たに誘導され

る血圧降下を, daunorubicin と種々の抗菌剤の組み合わせについて検討した。また, minocycline と他の抗菌剤の組み合わせについても合わせて調べた。

I. 材料と方法

1) 薬剤と投与量

以下に示す薬品を用いた。一回の投与量は臨床投与量^{6,7)}に基づいて成人の平均体重を 60 kg として算出した。

- daunorubicin (DNR 明治製菓), 5 mg/ml/kg
- minocycline (MINO 日本レダリー), 3.33 mg/ml/kg
- oxytetracycline (OTC 日本スクイブ), 8.33 mg/ml/kg
- doxycycline (DOXY 台糖ファイザー), 3.33 mg/ml/kg
- rolytetracycline (RolyTC ヘキスト・ジャパン), 8.33 mg/ml/kg
- tetracycline (TC 台糖ファイザー), 8.33 mg/ml/kg
- cefmetazole (CMZ 三共), 33.33 mg/ml/kg
- cefmenoxime (CMX 武田薬品工業), 33.33 mg/ml/kg
- cefotaxime (CTX ヘキスト・ジャパン), 33.33 mg/ml/kg

* 東京都品川区上大崎 2-10-35

latamoxef (LMOX 塩野義製薬), 33.33 mg/ml/kg
 cefuroxime (CXM 日本グラクソ), 50.0 mg/ml/kg
 ceftizoxime (CZX 藤沢薬品工業), 33.33 mg/ml/kg
 methicillin (DMPPC 万有製薬), 16.7 mg/ml/kg
 benzylpenicillin (PCG 明治製薬), 10⁴ U/ml/kg
 ampicillin (ABPC 東洋醸造), 16.7 mg/ml/kg
 carbenicillin (CBPC 台糖ファイザー), 66.7 mg/ml/kg

kg
 kitasamycin (LM 東洋醸造), 6.78 mg/ml/kg
 erythromycin (EM 大日本製薬), 20 mg/ml/kg
 dibekacin (DKB 明治製薬), 1.67 mg/ml/kg
 gentamicin (GM エッセクス日本), 2 mg/ml/kg
 polymyxin B (PL 台糖ファイザー), 2.5 × 10⁴ U/ml/kg

amphotericin B (AMPH 三共), 0.5 mg/ml/kg

2) 投与方法

実験はすべて日本抗生物質医薬品基準⁹⁾(日抗基)にのっとり行なった。前報⁵⁾に詳しく述べたが、要約すると、健康な成猫(有限会社金丸実験動物, 体重 2.5~4.0 kg)を pentobarbital (Pitman-Moore, 64.8 mg/ml)で麻酔し、同時に heparin (清水製薬, 1,000 U/ml)を投与して血液の凝固を防いだ。猫の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(日本電気三栄, Biophysio system 180)に接続した。血圧が安定してから、左大腿静脈に histamin phoshate (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回は繰り返し、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5分間隔で行ない、一定の順序で、His (0.1 μg/kg)を左大腿静脈より投与して His に対する感受性を調べた。すなわ

ち、DNR に対する抗菌性抗生物質 (Ab) の影響を調べた時は、His, DNR, Ab, DNR, His, Ab, DNR, His, Mix, His, Mix, His の順序で投与し、DNR 投与後の血圧降下を記録した。また MINO に対する抗菌性抗生物質 (Ab) の影響を調べたときは、His, MINO, Ab, MINO, His, Ab, MINO, His, Mix, His, Mix, His の順序で投与し、MINO 投与後の血圧降下を記録した。

3) 評価法

前報⁵⁾において詳述した。評価法 I は日抗基の評価法に基づいた方法であり、His (0.1 μg/kg) による血圧降下値との比である。評価法 II は、同一薬剤の一個体についての投与経過を調べるためのもので、対象薬剤の初回投与による血圧降下値との比である。

II. 成 績

Table 1 には MINO と同じ tetracycline 系抗生物質である OTC, DOXY, RolyTC, TC のそれぞれと DNR を交互投与した場合の、DNR 投与後の血圧降下率を示した。OTC または DOXY のそれぞれと DNR を交互に投与すると血圧が降下した。特に OTC との交互投与3回目では DNR の初回投与の約 6.7 倍となり、この時は標準 His に対しても 1.7 倍であった。

次に cephem 系生物質の各薬剤と DNR の組み合わせを検討したのが Table 2 である。CMZ は交互投与で DNR 単独投与の3倍まで血圧を降下させ、さらに同時投与で標準 His の 77% まで血圧を降下させた。CMX は交互投与では降圧作用はないが DNR と混じて同時投与すると、標準 His の 90% まで血圧を降下させた。さらに、CTX は DNR との交互投与で DNR 単独投与の約 2 倍まで血圧を下げた。しかし LMOX, CXM は DNR との併用でもほとんど血圧を降下させることはなかった。

Table 1. Daunorubicin and tetracycline antibiotics

DNR-administration	1 st	2 nd	3 rd
OTC	25.8 ^a	19.4	172.4
	100.0 ^b	75.0	668.2
DOXY	23.4 ^a	28.0	30.4
	100.0 ^b	119.6	129.4
RolyTC	8.7 ^a	8.7	
	100.0 ^b	100.0	
TC	15.1 ^a	3.8	3.6
	100.0 ^b	25.2	23.8

^a: evaluation I

^b: evaluation II

Table 2. Daunorubicin and cephem antibiotics

DNR-administration	1 st	2 nd	3 rd	4 th
CMZ	12.5 ^a	37.5	25.0	77.8
	100.0 ^b	300.0	200.0	622.0
CMX	14.8 ^a	14.8	16.7	90.9
	100.0 ^b	100.0	112.8	614.2
CTX	21.6 ^a	52.2	54.5	37.5
	100.0 ^b	200.0	208.8	143.7
LMOX	9.1 ^a	9.1	11.1	0
	100.0 ^b	100.0	121.9	0
CXM	18.2 ^a	8.7	8.0	17.4
	100.0 ^b	47.8	43.9	95.6

^a: evaluation I^b: evaluation II

Table 3. Daunorubicin and penicillin antibiotics

DNR-administration	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th
DMPPC	5.7 ^a	11.4	21.6	31.6	23.5
	100.0 ^b	200.0	368.4	554.3	412.2
PCG	20.7 ^a	13.8	6.9	139.1	188.9
	100.0 ^b	66.7	33.3	671.9	912.6
ABPC	9.5 ^a	4.8	13.2	4.8	
	100.0 ^b	50.0	138.9	50.5	
CBPC	5.3 ^a	5.3	5.3	33.3	66.6
	100.0 ^b	100.0	100.0	633.1	1,266.2

^a: evaluation I^b: evaluation II

Table 4. Daunorubicin and macrolides, polymyxin B, aminoglycoside or amphotericin B

DNR-administration	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th
LM	21.1 ^a	31.6	47.6	81.8	104.3
	100.0 ^b	149.7	225.6	387.6	494.3
EM	22.2 ^a	22.2	13.3		
	100.0 ^b	100.0	59.9		
PL	15.2 ^a	15.2	41.0	109.1	183.3
	100.0 ^b	100.0	269.0	717.8	1,205.9
DKB	20.0 ^a	26.1	34.8	70.0	55.6
	100.0 ^b	130.5	174.0	350.0	278.0
GM	9.1 ^a	13.6	10.0	21.0	84.6
	100.0 ^b	149.5	109.9	230.8	929.7
AMPH	10.5 ^a	21.0	21.6	34.6	
	100.0 ^b	200.0	205.7	327.7	

^a: evaluation I^b: evaluation II

Table 5. Minocycline and cephem antibiotics

MINO-administration	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th
CMX	22.2 ^a	20.0	21.1	8.9	25.0
	100.0 ^b	90.1	95.0	40.1	112.6
CTX	34.9 ^a	11.1	11.1	21.0	33.3
	100.0 ^b	31.8	31.8	60.2	95.4
LMOX	25.0 ^a	31.6	10.5	10.0	10.5
	100.0 ^b	126.4	42.0	40.0	42.0
CXM	17.4 ^a	17.4	0	9.1	0
	100.0 ^b	100.0	0	52.3	0
CZX	15.2 ^a	10.5	10.5	0	0
	100.0 ^b	84.0	84.0	0	0
CPZ	18.2 ^a	22.2	22.2	35.3	20.0
	100.0 ^b	122.0	122.0	193.9	109.9

^a: evaluation I

^b: evaluation II

Table 6. Minocycline and oxytetracycline, benzylpenicillin, kitasamycin or polymyxin B

MINO-administration	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th
OTC	18.2 ^a	52.2	69.5	346.2	100.0
	100.0 ^b	286.8	381.9	1,902.2	549.4
PCG	12.5 ^a	11.8	5.9	56.3	28.6
	100.0 ^b	94.4	47.2	450.0	229.0
LM	5.3 ^a	15.0	10.0	15.0	21.7
	100.0 ^b	283.0	188.0	553.0	409.0
PL	5.0 ^a	5.0	10.0	2.5	7.5
	100.0 ^b	100.0	200.0	50.0	150.0

^a: evaluation I

^b: evaluation II

同様の実験を penicillin 系抗生物質についても行なった。Table 3 に示したように、penicillin 系抗生物質の場合には DMPPC と DNR を交互投与すると DNR 単独投与の約 3.6 倍余りまで血圧を下げた。他の抗生物質と DNR とを交互投与しても血圧は低下しなかったが、交互投与の後で同時投与すると、総じて血圧が下がる傾向がみられ、中でも PCG と DNR を混じて同時投与した時には、DNR 単独投与の 6.7~9.1 倍、標準 His の 1.39~1.88 倍の血圧降下を示した。

さらに他の系統の抗生物質と DNR との併用による血圧への影響を調べたのが Table 4 である。LM, EM, PL, DKB, GM, AMPH のそれぞれと DNR との交互投与ではあまり大きな血圧降下は認められず、最も大きな影響を与えた LM でも標準 His の 47% であった。

また、それぞれと DNR を同時投与した場合、全体に血圧が下降する傾向がみられ、中でも LM あるいは PL と DNR との同時投与では大きな血圧降下がみられた。すなわち LM の場合は DNR 単独投与の 4.9 倍、標準 His の 1.04 倍、PL の場合 DNR 単独投与の 12 倍、標準 His の 1.8 倍であった。

次に前回の報告で、MINO を DNR と併用した場合劇的な血圧降下が誘導されたので、この MINO を他の抗生物質と組み合わせで検討した。Table 5 には cephem 系抗生物質との組み合わせ時の MINO 投与後の血圧降下率を示したが、いずれの抗生物質を MINO と併用しても血圧にはほとんど影響を与えなかった。

今回新たに、DNR と併用した場合大きな血圧降下をもたらすことが明らかとなった抗生物質 OTC, PCG,

LM, PL のそれぞれと MINO を交互投与及び同時投与した結果を Table 6 に示した。OTC は MINO と同じ tetracycline 系抗生物質であるにもかかわらず、交互投与を繰り返して行なうごとに MINO 投与後の血圧降下値は次第に大きくなり、その後の同時投与では MINO 単独投与の 19 倍、標準 His に対しても 3.46 倍まで血圧を降下させた。PCG, LM, PL との交互投与では血圧にほとんど影響はみられなかったがその後の同時投与において、軽度の血圧降下を示した。

III. 考 察

DNR と種々の抗菌性抗生物質とを交互投与および同時投与した場合の血圧への影響について検討したところ、OTC, CMZ, CMX, PCG, LM, PL の各薬剤と DNR を同時投与すると急激な一過性の血圧降下が認められた。また、MINO との同時投与では、調べた 10 種の抗生物質のうち同じ tetracycline 系に属する OTC のみが血圧を降下させた。

これらの、併用によって血圧降下を誘導する抗生物質には、系統的な傾向がまったく認められず、構造上からそれらの組み合わせを推定することは現時点で不可能である。したがって、今後さらに、血圧降下が誘導されるような組み合わせが見出される可能性がある。

血圧降下を誘導する抗生物質についてみると、交互投与より同時投与の方が明らかにより大きな血圧降下を引き起こした。これは、二つの物質の試験管内での直接的相互作用も考えられるが、それ以上に両物質の体内濃度が同時に高くなることに関係しているのかもしれない。

今回の実験に用いた投与量は、成人の一日の臨床投与量を一回に投与しているため、実際には、そのような量の投与は起こりえないが、安全性の概念からすれば、この程度の安全率では決して大きいとは言えない。さらに安全性の面から言及すれば、今回は、一過性の血圧降下についての結果に示したが、それとは別に OTC, PCG, PL のそれぞれと DNR を同時投与すると、血圧の定常値（基線）が徐々に下降し当初の 1/2 以下となってその後回復せず死に至る個体がみられた。この現象は同時投与によって一過性の血圧降下を示さなかった ABPC についても認められる場合があった。

現在、抗生物質は抗菌力の増強⁹⁾や副作用の軽減¹⁰⁾を

目的としての併用やさらに、抗癌抗生物質と抗菌性抗生物質との併用¹¹⁾等併用投与が臨床において行なわれている。本研究で述べたようなことが臨床の場においても起こり得るか否かは不明であり、今後の詳細な観察を必要とするものである。

文 献

- 1) BARR W H, ADIR J, GARRETSON L: Decrease of tetracycline absorption in man by sodium bicarbonate. *Clin Phar macol Ther* 12: 779~784, 1971
- 2) PIAFSKY K M, BORGA O, CEDERLOF I O: Increased plasma protein binding of propranolol and chlorpromazine mediated by disease-induced elevations of plasma α_1 acid glycoprotein. *N Engl J Med* 299: 1435~1439, 1978
- 3) POND S M: Pharmacokinetic basis for drug interactions In: *Pharmacokinetic basis for drug treatment*. pp.195~220, Raven Press, New York, 1985
- 4) MARGAN A G, POLAK A: The excretion of solicylate in solicylate poisoning. *Clin Sci* 41: 475~484, 1971
- 5) 山本明彦, 沼田光弘, 清水喜八郎: 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。 *Chemotherapy* 36: 177~181, 1988
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 日本抗生物質学術協議会編: 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
- 9) 高橋公毅, 菅野治重, 陳 瑞明: Ampicillin 耐性腸球菌に対する ampicillin と他の抗菌剤との併用効果。 *Chemotherapy* 35: 382~392, 1987
- 10) TAKAHATA M, YAMASHIRO Y, YOTSUJI A, HUKUOKA Y, YAMASHIRO T, SAIKAWA I, UEDA Y: Enhancement of 5-fluorouracil uptake into the bacterial cell by piperacillin. *J Antibiotics* 39: 1167~1171, 1986
- 11) 上田 泰, 斎藤 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

DECREASE IN BLOOD PRESSURE CAUSED
BY ADMINISTRATION OF ANTITUMOR
AND ANTIMICROBIAL ANTIBIOTICS

AKIHIKO YAMAMOTO, MITSUHIRO NUMATA

Department of Antibiotics, National Institute of Health

KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

Transient and drastic decreases in blood pressure were observed when DNR was alternately or simultaneously injected with OTC, CMX, CMZ, PCG, LM or PL into cats at clinical doses. The same phenomena were observed when MINO and OTC were alternately or simultaneously injected.

The percentage decrease against histamine standard was 170% for the third alternate administration of DNR and OTC.

The maximum percentage decrease against histamine standard was 90, 77, 190, 100 and 180% for simultaneous administration of DNR and CMX, CMZ, PCG, LM and PL, respectively. The percent decrease against histamine standard was 100-350% when MINO and OTC were simultaneously injected into cats.