

## セフォタキシム単独投与時およびアストロマイシン併用時の 腎毒性に対する影響

三嶋 廣繁・和泉 孝治・伊藤 邦彦・玉舎 輝彦  
岐阜大学医学部産科婦人科\*

(平成5年3月11日受付・平成5年5月7日受理)

産科婦人科領域感染症で抗菌域拡大のため、しばしばセフェム剤とアミノ配糖体剤が併用される。しかし、アミノ配糖体剤の代表的な副作用として腎毒性と聴器毒性がある。セフェム剤でも腎毒性を有するものがあり、アミノ配糖体剤との併用で腎毒性が増強されることが予想される。そこで、今回、セフェム剤としてセフォタキシム (CTX), アミノ配糖体剤としてアストロマイシン (ASTM) を選び、CTX 単独投与時 (CTX 4g/日) および、ASTM 併用投与時 (CTX 4g/日, ASTM 400mg/日) の腎毒性を検討した。その結果、ASTM 併用投与群は、尿中腎組織逸脱酵素活性の軽度上昇をきたし、これは腎毒性に関しては、注意を与えるものであった。以上より、産科婦人科領域の感染症で抗菌域拡大のために CTX に ASTM を併用投与する場合には、腎毒性に関して注意する必要があると考えられた。

**Key words:** セフォタキシム (CTX), アストロマイシン (ASTM), 尿中腎組織逸脱酵素, 腎毒性

産科婦人科領域感染症の治療で抗菌力増強のためにしばしばセフェム剤とアミノ配糖体剤が併用される<sup>1)</sup>。セフェム剤とアミノ配糖体剤の併用投与方法は薬動力学的にも問題を与えなかった<sup>2)</sup>。しかし、アミノ配糖体剤の代表的な副作用として聴器毒性と腎毒性が挙げられる<sup>3)</sup>。アミノ配糖体剤の腎毒性は、尿管細胞のライソゾーム内にアミノ配糖体剤が貯留されてホスホリパーゼ A<sub>1</sub> の活性が阻害され、ホスホリピドーシスを起こし、尿管細胞の壊死がおこり、その壊死が再生を上回った時に発現するとされている<sup>4)</sup>。一方、セフェム剤でも腎毒性を有するものがあり、アミノ配糖体剤との併用で腎毒性が増強されることが知られている<sup>5,6)</sup>。セフェム剤の腎毒性は、セファロジンでもっとも強く、薬剤が近位尿管上皮細胞内に取り込まれたのち、皮質領域に高濃度に蓄積して近位尿管壊死や間質に細胞浸潤をもたらすことにより発現される<sup>7)</sup>。したがって、セフェム剤とアミノ配糖体剤との併用により、腎毒性は相加的、相乗的に起こる可能性は否定できない。今回、第三世代のセフェム剤としてセフォタキシム (cefotaxime, CTX) とアミノ配糖体剤としてアストロマイシン (astromicin, ASTM) を選び、CTX 単独投与時および両者の併用投与時の腎毒性に対する影響を尿中腎組織逸脱酵素活性を指標として検討した。

## I. 対象と方法

### 対象

岐阜大学医学部附属病院で、1991年9月より1992年4月までに、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮頸部上皮内ネオプラジア、子宮体癌 (G1, stage Ia) などで単純子宮全摘出術を施行し、本研究の参加に同意の得られた患者37例を対象とした。これらの患者の年齢は、35歳から69歳に分布しており、平均年齢は47.8歳であった。薬剤投与前の肝、腎機能は正常範囲内であった。

### 薬剤投与方法

手術後、17例にCTX 2gを単独で1日2回、8日間投与し、20例にCTX 2gおよびASTM 200mgを1日2回、8日間投与した。

### 検討方法

抗菌薬投与前、投与開始後4日目、投与開始8日目に患者の早朝随時尿を約10ml採取し、2,000rpmで10分間遠心後、その上清を尿検体として使用した。尿検体は-80度で凍結保存し、測定に供与した。検討した尿中排出物質 (尿中腎組織逸脱酵素) は、尿中 creatinine (CRE), 尿中 leucine aminopeptidase (LAP), 尿中 N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG), 尿中 β<sub>2</sub>-microglobulin (BMG) である。

\* 岐阜市司町40番地

## 測定法

尿中 CRE を、測定試薬に CRE 実生研、測定機器に日立 736 を用いて、ヤッフ法で測定した。尿中 LAP を、測定試薬に LAP 実生研、測定機器に日立 736 を用いて、1 ロイシル P ニトロアリニド基質法で測定した。また、尿中 NAG を、測定試薬に NAG テストシオノギを用いて、人工基質 MCP 法で測定した。尿中 BMG は、 $\beta_2$ -マイクログロブリンキット II 栄研を用いて、RIA 法で測定した。

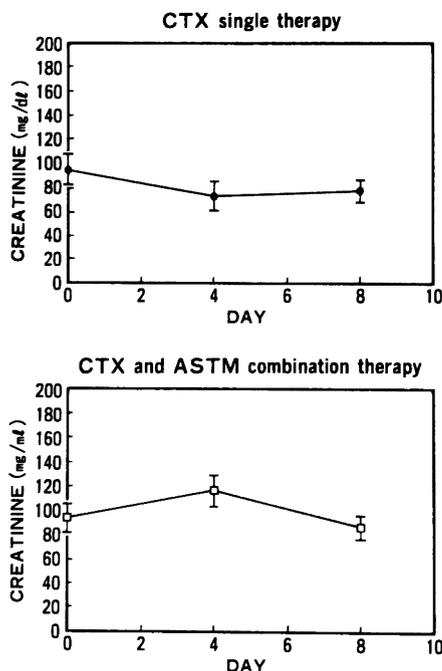
## 測定結果の解析方法

測定に供与した尿が 24 時間の蓄尿により得られたものでなく随時尿であること、尿量変動していることが多いこと、代謝産物の変動および変性による誤差を防ぐこと、などのために、尿中腎組織逸脱酵素活性を表現する際に尿中クレアチニン比で表した<sup>8-10)</sup>。

## II. 結果

CTX 単独投与群の年齢は、40 歳から 69 歳に分布し、平均年齢は 49.6 歳であった。一方、ASTM 併用投与群の年齢は、35 歳から 59 歳に分布し、平均年齢は 46.3 歳であった。

Fig. 1 に、CTX 単独投与群および、CTX と



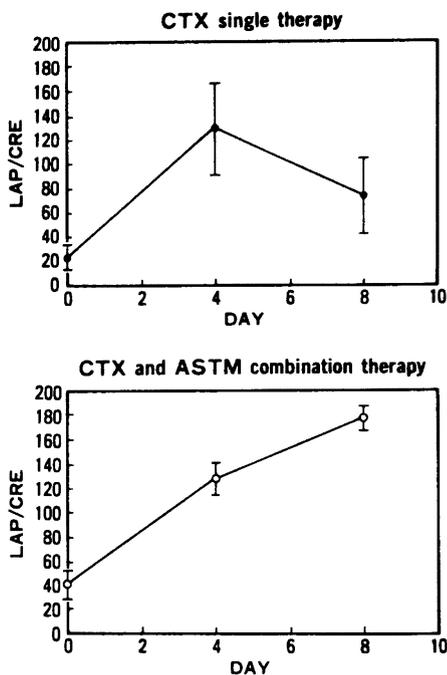
CTX, cefotaxime; ASTM, astromicin.

Fig. 1. Changes in urine creatinine level.

ASTM 併用投与群の尿中 CRE の平均値の推移を示した。ASTM 併用投与群では、投与開始 4 日目に CRE 値の軽度上昇が認められたが、CTX 単独投与時の 4 日の CRE 値とは有意の差は認められなかった。ASTM 併用時の上昇は 8 日目には回復した。ASTM 併用投与群が、CTX 単独投与群に比して著明に尿 CRE 排泄に影響を与えているとは考えられなかった。

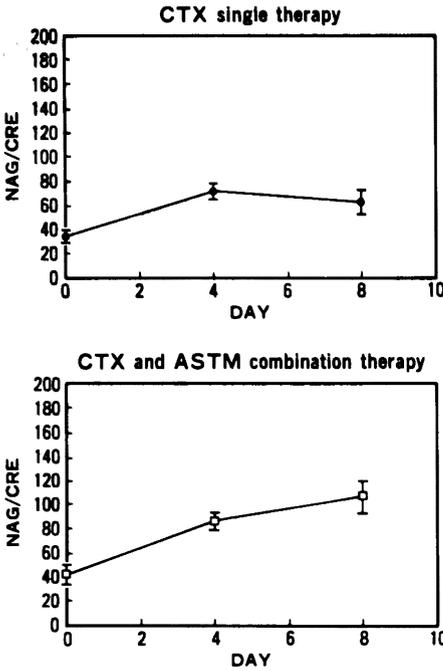
Fig. 2 に、CTX 単独投与群および、CTX と ASTM 併用投与群の尿中 LAP/CRE の平均値の推移を示した。ASTM 併用投与群では、LAP/CRE の値が投与日数に従って上昇しており、しかもかなりの高値を示した症例もあった。また、CTX 単独投与群でも LAP/CRE の値は、4 日目に上昇し ( $p < 0.001$ )、8 日目で低下した。

Fig. 3 に、CTX 単独投与群および、CTX と ASTM 併用投与群の尿中 NAG/CRE の平均値の推移を示した。両群とも NAG/CRE 値は上昇 ( $p < 0.001$ ) し、特に ASTM 併用投与群では、投与開始以降、上昇し続けた ( $p < 0.001$ )。



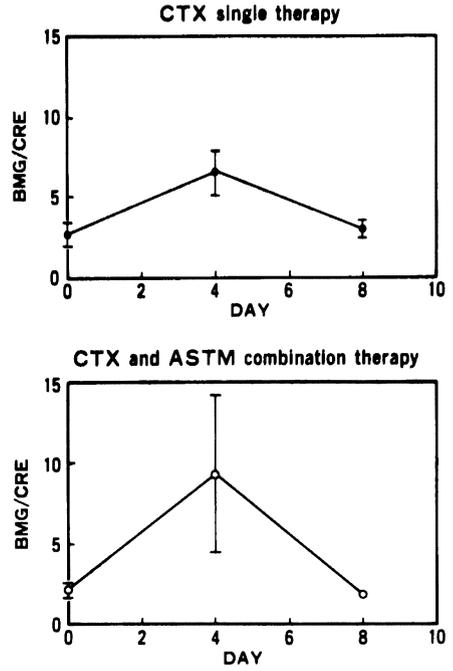
CTX, cefotaxime; ASTM, astromicin.

Fig. 2. Changes in leucine aminopeptidase/creatinine level.



CTX, cefotaxime; ASTM, astromicin.

Fig. 3. Changes in N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase/creatinine level.



CTX, cefotaxime; ASTM, astromicin.

Fig. 4. Changes in  $\beta_2$ -microglobulin/creatinine level.

Fig. 4に、CTX単独投与群および、CTXとASTM併用投与群の尿中BMG/CREの平均値の推移を示した。両群とも投与開始4日目にBMG/CRE値は上昇した (CTX単独投与群で $p < 0.01$ )。

以上の結果より、CTX単独投与、CTXおよびASTM併用投与は、尿中CRE排泄には影響を与えないが、尿中LAP、NAG、BMG排泄に影響を与える。このことは、臨床的に腎機能に影響を与えないが、なんらかの形で、CTXもASTMも腎毒性を起し、作用により、相加的または相乗的な腎毒性が起こる可能性 (臨床レベル以下) を示している。

### III. 考 察

今回の検討では、尿中CREという腎機能の指標からみると、CTX単独投与群、ASTM併用投与群ともにほとんど変化は認められなかった。

CTXにASTMを併用投与する場合、尿中腎組織逸脱酵素活性が軽度上昇することが認められた。この上昇は、尿中CRE排泄の変動からして、臨床的には問題になる変動ではないと考えられたが、腎機能障害のある患者の場合は問題が生ずる可能性は否定できない。

この併用投与時の腎毒性は、CTX単独投与でも生じていることやASTM単独投与群での検討がないことから、相加的か相乗的なものかは明らかにできない。

そのことは、少数の症例ではあるが、ASTM併用投与群において、尿中酵素活性の著明な上昇が認められ、腎尿細管障害が推測された症例も存在したことから、アミノ配糖体剤の併用は慎重にかつ十分な適応のもとで施行する必要があると考えられた。今回の検討で用いたアミノ配糖体剤ASTMは、アミノ配糖体剤のなかでも腎障害が少ないとされている<sup>3)</sup>。しかしながら、アミノ配糖体剤をセフェム剤と併用投与するとセフェム剤単独投与時と比較して、尿中腎組織逸脱酵素の変動をきたす可能性があったことは、アミカシン (AMK) のようにいくぶん腎障害が多いとされているアミノ配糖体系薬剤を使用する際には、臨床以上に注意が必要となると考えられる。

以上より、術後感染予防の目的で抗菌薬を投与する場合にはCTXなどのセフェム剤単独投与で十分であり、産科婦人科領域の感染症に抗菌域拡大のために、

抗菌剤を投与する場合で ASTM などの併用投与を行う場合でも腎毒性に注意する必要があると考えられた。

#### 文 献

- 1) 国井乙彦, 熊田徹平, 清水喜八郎: 抗菌薬相互の併用, 現状と 2, 3 の考察。臨床医 12: 190~199, 1986
- 2) Mikamo H, Izumi K, Ito K, Yamada Y, Tamaya T: Drug Concentration in the Pelvic Retroperitoneal Space Exudate after the Combined Administration of Cephems and Amikacin. Drug Invest. 4: 459~465, 1992
- 3) 嶋田甚五郎: 副作用と対策。アミノ配糖体薬。上田泰編, p.371~385, 南江堂, 1985
- 4) Laurent G, Tulkens P: Am J Med 80 (Suppl 6 B): p.112, 1986
- 5) Martin C M: Gram-negative rod bacteremia. J Infect Dis 119: 46~61, 1974
- 6) 小林千鶴子: 抗生剤の腎毒性に関する実験的研究。慈医大誌 89: 46~61, 1974
- 7) Tune B M: Relationship between the transport and toxicity of cephalosporins in the kidney, J Infect Dis 132: 189~194, 1975
- 8) 北橋 繁, 小林紀崇, 佐伯成子, 中 恵一, 赤井俊洋, 奥田 清, 河野雅和, 安成憲一: 各種腎疾患における尿中酵素活性。基礎と臨床 18: 1095~1101, 1984
- 9) 浅見 直: 尿中酵素と腎組織障害の関連—腎尿細管組織傷害と機能障害の相違—。日本小児科学会雑誌 87: 241~251, 1983
- 10) 渡辺繁子, 浅見 直: 尿中排泄物質をクレアチニン排泄比で求めることの適性性について。小児科診療 45: 1878~1881, 1982

### Studies on nephrotoxicity with cefotaxime alone and in combination with astromicin

Hiroshige Mikamo, Koji Izumi, Kunihiro Ito  
and Teruhiko Tamaya

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan

Aminoglycosides and  $\beta$ -lactams are frequently used in combination to enhance and widen the antibacterial spectrum. Typical side effects of aminoglycosides include ototoxicity and nephrotoxicity. Cefotaxime (CTX) or astromicin (ASTM), as representatives of  $\beta$ -lactams and aminoglycosides, respectively, were employed in this study. We administered either 4 g of CTX per day or 4 g of CTX and 400 mg of ASTM per day and investigated the effects on creatinine (CRE), leucine aminopeptidase (LAP), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) and  $\beta_2$ -microglobulin (BMG) levels in urine. An increasing tendency was found in the CRE, LAP/CRE, NAG/CRE and BMG/CRE levels, especially with the CTX-ASTM combination therapy. Based on these results, caution should be used when giving CTX and ASTM together. It is suggested that combination therapy with  $\beta$ -lactams and aminoglycosides should be utilized for the treatment of gynecologic infections, and that  $\beta$ -lactam single therapy should be used as prophylaxis for post-operative infections.