

# Vancomycin 誘発性腎毒性に対する piperacillin の軽減作用

—ウサギにおける基礎検討—

永井 章夫<sup>1)</sup>・長沢 峰子<sup>1)</sup>・河村 泰仁<sup>1)</sup>・児玉 卓也<sup>1)</sup>  
山田 尚<sup>1)</sup>・南 新三郎<sup>1)</sup>・渡辺 泰雄<sup>1)</sup>・成田 弘和<sup>1)</sup>  
荻 三男<sup>2)</sup>・清水喜八郎<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>富山化学工業株式会社総合研究所\*

<sup>2)</sup>東京女子医科大学臨床中央検査部

<sup>3)</sup>北里研究所

(平成6年1月17日受付・平成6年2月23日受理)

Vancomycin (VCM) 誘発性の腎毒性に対する piperacillin (PIPC) の軽減作用についてウサギを用いて検討した。ウサギに VCM の 300 mg/kg を単回静脈内投与して腎毒性を誘発させた。PIPC は VCM との臨床用量比を考慮して 600, 300 mg/kg さらに低用量の 80 mg/kg を静脈内に併用投与した。VCM の 300 mg/kg 単独投与群では投与 24 時間後に BUN, 血中クレアチニンの上昇, 腎重量の増加がみられた。組織学的には軽度な尿細管上皮の壊死と高度な尿細管腔の拡張および硝子様円柱の形成が観察された。電顕的観察でも近位尿細管上皮に変性像が観察された。一方, PIPC 併用群ではいずれの投与量群ともこれらの変化は明らかに軽減した。尿検査ではリン脂質に軽減傾向がみられた。以上ウサギにおける VCM 誘発性の腎毒性に対して PIPC は軽減作用を示した。

**Key words:** vancomycin, piperacillin, 腎毒性軽減作用, ウサギ

Vancomycin (VCM) は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に有効な薬剤として広く使用されているが, その副作用として腎障害が知られており, その出現率は 5~10%程度と報告されている<sup>1-4)</sup>。特に高齢者や腎機能障害を持つ患者に用いる時には, 腎毒性の予防に注意を払う必要がある<sup>4-6)</sup>。

我々はすでに piperacillin (PIPC) に cephaloridine (CER), gentamicin (GM), cisplatin (CDDP) 誘発性の腎毒性を軽減する作用があることを動物実験で認めている<sup>7,8)</sup>。今回, VCM 誘発性の腎毒性に対する PIPC の軽減作用についてウサギを用いて検討したのでその結果を報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 使用動物

日本白色種の雄性ウサギ (北山ラベス<sup>株</sup>, ヘルシー, 体重 2.4~3.7 kg) を使用した。動物は室温; 23±2°C, 湿度; 40~60%, 照明; 6:00~18:00 人工照明, 換気回数 10 回以上/時間に設定した飼育室でウサギ用固型飼料 (オリエンタル酵母 RC-4) と水道水の自由

摂取により飼育した。動物は 1 群につき 3~4 匹用いた。

### 2. 使用薬剤

VCM (塩酸バンコマイシン点滴静注用, 塩野義製薬<sup>株</sup>) および PIPC (ペントシリン<sup>®</sup>, 富山化学工業<sup>株</sup>) を使用した。

### 3. VCM による腎毒性の誘発方法と PIPC の投与量

VCM の投与量はウサギに単回静脈内投与で腎毒性を誘発し得る量として予備試験の結果から 300 mg/kg に設定した。ヒトでは VCM は 2g/man/day, PIPC は 2~4g/man/day が用いられることより, VCM と PIPC の臨床用量比は 1:1 から 1:2 になる。今回 VCM を 300 mg/kg にしたことより, PIPC の投与量を 300 mg/kg と 600 mg/kg さらに低用量の 80 mg/kg の 3 用量とした。PIPC 中に含まれる Na の影響をみるために 2.2% NaCl 溶液 (PIPC 600 mg/kg を生理食塩液に溶解した時と同モルの NaCl 溶液) を併用投与した。VCM は注射用蒸留水に 3%

\* 富山市下奥井 2-4-1

に溶解して体重1 kg 当り 10 ml を、PIPC は生理食塩液で所定の濃度に溶解して体重1 kg 当り 5 ml を、それぞれメンブランフィルター (孔径 0.22  $\mu\text{m}$ ) で濾過滅菌した後、耳介静脈内に投与した。PIPC と VCM の併用群は PIPC 投与後、ただちに VCM をそれぞれ注射速度毎分 5 ml で投与した。

#### 4. PIPC の軽減作用の検出方法

##### 1) 血液化学検査

投与前、投与 24 時間後に耳介静脈からヘパリン処理した注射筒を用いて採血し、BUN (ウレアーゼ・インドフェノール法)、クレアチニン (ヤッフエ法) を測定した。

##### 2) 尿検査

動物は投与前 24 時間、投与後 24 時間、ウサギ用代謝ケージに入れ、24 時間尿を採取した。尿は尿量 (ml/24 h) を測定し、遠心 (1,500 rpm  $\times$  5 min) 後、上澄液を用いて総リン脂質 (方法は後述)、クレアチニン (ヤッフエ法)、尿素窒素 (ウレアーゼ・GLDH-NH<sub>3</sub> 法)、 $\beta_2$ -マイクログロブリン (EIA 法、三菱油化ビーシーエル)、総蛋白量 (ピロガロールレッド法) を測定した。総リン脂質は著者の 1 人である荻らの方法<sup>9)</sup>に従い、尿 20 ml を 52,000  $\times$  g で超遠心後、沈殿物を溶解した懸濁液を試料として抽出・灰化した後、無機リンの呈色反応に導いて総リン脂質を測定した。総リン脂質は尿中クレアチニン比で表した。

##### 3) 病理学的検査

投与 24 時間後には動物をペントバルビタール麻酔下で放血死させ、腎の重量測定後、腎割面を肉眼的に観察した後、10%ホルマリン固定、パラフィン包埋後 HE 染色にて組織学的検査を行った。組織学的検査では障害の程度を 4 段階で評価し (スコア 0; 変化のみられないもの、スコア 1; 20% 以下のネフロンに変化のみられるもの、スコア 2; 50% 以下のネフロンに変化のみられるもの、スコア 3; 50% 以上のネフロンに変化のみられるもの)、実験群の平均スコアで示した。また VCM 単独群と PIPC の 300 mg/kg 併用群の一部の腎についてはグルタルアルデヒド、オスミウム酸二重固定、Quetol 812 包埋の後、酢酸ウラシル・クエン酸鉛による二重染色を施し、電子顕微鏡的観察を行った。

#### 5. VCM の体内動態におよぼす PIPC の影響

##### 1) 血中濃度

VCM と PIPC の 300 mg/kg をそれぞれ単独投与および併用投与し、投与 1, 2, 4, 6, 24 時間後に耳介静脈より採血し、血中の VCM および PIPC 濃度を HPLC (ポンプ; Tosoh 製 CCPE, UV 検出機; Tosoh

製 UV 8011, データ処理装置; Shimadzu 製クロマトパック C-R6A) を用い、下記の条件で測定した。固定相は ODS-M (プレカラム;  $\phi$ 4.0  $\times$  30 mm, 分析カラム;  $\phi$ 4.0  $\times$  150 mm) を使用し、移動相は VCM 測定にはアセトニトリル: 1 M 酢酸: 1 M 酢酸トリエチルアミン: 水 = 100: 10: 20: 870, PIPC 測定にはアセトニトリル: 1 M 酢酸: 1 M 酢酸トリエチルアミン: 水 = 220: 10: 20: 750 を使用した。両薬剤とも移動相の流速を 1.3 ml/min とし、UV 220 nm で室温にて測定した。

##### 2) 尿中濃度

VCM 300 mg/kg 単独群および PIPC 300 mg/kg との併用群の投与直後から 6 時間後まで、および投与 6 時間から 24 時間後までの自然排尿および膀胱内の尿を尿道カテーテルで採取したものを合わせて試料とした。遠心 (3,000 rpm  $\times$  15 min) 後、上澄液を適量の 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で希釈し、血中濃度と同様の方法により測定し、尿中排泄率を算出した。

##### 3) 腎内濃度

VCM 300 mg/kg 単独群および PIPC 300 mg/kg との併用群の投与 24 時間後の腎を摘出し皮質と髄質に分け、生理食塩液で洗浄した。細切して腎臓 1 g あたり 4 ml の 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加えてホモジナイズし、遠心 (3,000 rpm  $\times$  15 min) 後、上澄液中濃度を血中濃度と同様の方法により測定した。

## II. 結 果

1. VCM 誘発性腎毒性に対する PIPC の軽減作用  
BUN と血中クレアチニンの結果を Fig. 1 に示す。VCM 300 mg/kg 単独群では BUN, クレアチニンの著明な上昇がみられたが、PIPC の 600, 300, 80 mg/kg 併用群では、これらの上昇が明らかに軽減され、投与前とほぼ同じ値であった。2.2% NaCl 併用群ではごく軽度な軽減傾向がみられたが、統計学的有意差はみられなかった。

尿検査の結果を Table 1 に示す。尿中総リン脂質の投与後/投与前比は VCM 300 mg/kg 単独群では対照群の 3.6 倍であり、PIPC 併用群では対照群の 1.7 倍であった。尿中クレアチニン、尿素窒素排泄量は VCM 単独群では対照群に比べて低値を示し、PIPC 併用群では対照群と同程度であった。他の検査項目については個体間の変動が大きく、一定の傾向はみられなかった。

腎重量は VCM 300 mg/kg 単独群で明らかな増加が認められたが、PIPC の 600, 300, 80 mg/kg 併用群では、増加はみられなかった。腎の肉眼的観察では

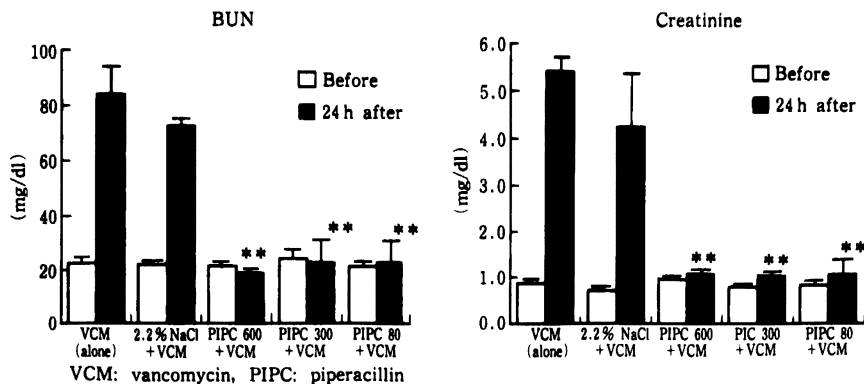


Fig. 1. Effect of piperacillin against the nephrotoxicity of vancomycin in rabbits. Rabbits received vancomycin alone, vancomycin in combination with 2.2% NaCl solution (2.2% NaCl+VCM), and vancomycin in combination with piperacillin (PIPC+VCM). Piperacillin (600, 300, 80 mg/kg) was intravenously administered, and then vancomycin (300 mg/kg) was immediately intravenously administered. BUN and creatinine were measured before and 24 h after administration. Values are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation of 3 to 4 rabbits. Significantly different from the group given VCM alone by Student's T-test: \*\*,  $p < 0.01$

VCM 300 mg/kg 単独群は腎皮質部分が退色し皮質から髓質乳頭部にかけて微細な白色放射線部位が散在していた。PIPC 併用群では 80 mg/kg 群の 1/4 例に同様の変化が軽度のみられたが、それ以外の 600, 300, 80 mg/kg を併用した例には異常は観察されなかった。

組織学的検査の結果を Table 2 に示す。VCM 300 mg/kg 単独群の腎に皮質尿細管上皮の壊死が軽度 (スコア 1.0) に、皮質尿細管腔の拡張と硝子様円柱の形成、集合管腔の硝子様円柱の形成が高度 (スコア 2.0~3.0) に観察された。PIPC 併用群では 80 mg/kg 群の 1/4 例に軽度な組織学的変化のみられたが、それ以外の 600, 300, 80 mg/kg を併用した例には異常は観察されなかった (Fig. 2)。

腎の電子顕微鏡的観察において VCM 300 mg/kg 単独群では、近位尿細管上皮に刷子縁の脱落、ライソゾームの増加、基底膜陥入の拡張が観察された (Fig. 3)。PIPC の 300 mg/kg 併用群では、近位尿細管上皮の変化は VCM 単独群に比べごく軽度であった。糸球体、遠位尿細管、血管系には特に異常は観察されなかった。

## 2. VCM の体内動態におよぼす PIPC の影響

VCM と PIPC の 300 mg/kg をそれぞれ単独および併用投与した時の VCM および PIPC の血中濃度推

移を Fig. 4 に示す。VCM 単独群では高濃度持続的に推移したが、PIPC 併用群の VCM 濃度は単独群に比べ低く推移した。VCM 単独群では PIPC 併用群に比べ、消失半減期の延長のみられた。

VCM の尿中排泄率の結果を Table 3 に示す。投与 0~24 時間の尿中排泄率は VCM 単独群が  $47.6 \pm 4.9\%$ 、PIPC 併用群が  $48.8 \pm 6.1\%$  で両群の間に差はみられなかったが、0~6 時間では VCM 単独群 ( $34.5 \pm 7.2\%$ ) の方が、PIPC 併用群 ( $42.3 \pm 7.2\%$ ) より低値を示した。

腎の皮質と髓質内の VCM 濃度の結果を Fig. 5 に示す。皮質では VCM 単独群が  $197.2 \pm 57.4 \mu\text{g/g}$ 、PIPC 併用群が  $77.5 \pm 44.4 \mu\text{g/g}$  であり、髓質では単独群が  $348.5 \pm 118.9 \mu\text{g/g}$ 、併用群が  $54.9 \pm 9.2 \mu\text{g/g}$  であり、皮質、髓質とも併用群の方が単独群より低い値を示した。

## III. 考 察

VCM は MRSA 感染症に有効な薬剤として広く使用されているが、その副作用の 1 つに腎障害が知られており、特に高齢者や腎機能障害を持つ患者に用いる時には注意が必要である<sup>4-6)</sup>。動物実験でもラット、イヌ、ウサギにおいて VCM の連続静脈内投与により腎皮質尿細管上皮の変性、壊死、再生などの尿細管障害が起き<sup>10)</sup>、アミノ配糖体との併用により腎毒性の

Table 1. Urinalysis in rabbits given vancomycin alone and in combination with piperacillin

Exp. group (mg/kg)	Phospholipids ( $\mu$ mol/day/CRE)		Creatinine (g/day)		UN (g/day)		$\beta_2$ -microglobulin ( $\mu$ g/day)		Protein (mg/day)			
	before	after	A/B	before	after	before	after	before	after	before	after	
Control (saline)	Mean	1.369	1.426	1.384	0.131	0.196	1.778	2.856	14.7	21.4	19	59
	SD	1.210	0.762	0.675	0.025	0.075	0.305	1.394	3.8	10.8	5	20
VCM (300)	Mean	0.666	2.654	4.978	0.168	0.069	2.099	0.439	16.6	7.1	47	78
	SD	0.493	1.788	2.819	0.042	0.014	0.639	0.201	6.6	4.7	46	45
PIPC (300) +	Mean	1.217	2.797	2.408	0.174	0.165	2.416	2.047	27.0	12.9	25	116
	SD	0.392	1.582	1.249	0.029	0.018	0.619	0.201	3.1	5.3	12	16
VCM (300)								**	**	**	**	**

before: before administration. after: after 24 h. A/B: after/before ratio.

Significantly different from VCM group \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ 

VCM: vancomycin, PIPC: piperacillin

増強がみられることが報告されている<sup>11)</sup>。

一方でPIPCにはCER, GM, CDDP誘発性の腎毒性を軽減する作用があることをウサギ, ラットを用いた動物実験で認めている<sup>7,8)</sup>。CERは能動輸送によって近位尿細管上皮に取り込まれたまま, 尿細管腔への拡散が速やかに行われなことが腎毒性と関連すると考えられている<sup>12)</sup>。PIPCのCER腎毒性軽減機序は, PIPC併用時の腎皮質および髄質中CER濃度がCER単独群と比較して有意に減少していることから, 血液中から近位尿細管上皮へのCERの移行を阻害するためと考えられている<sup>7)</sup>。GMなどアミノ配糖体は尿細管で再吸収された後, 尿細管上皮に取り込まれ, ライソゾームのリン脂質と結合し, phospholipaseの活性を阻害することにより, リン脂質症を惹起するとされている<sup>13-15)</sup>。PIPCのGM腎毒性軽減機序は腎内動態の結果より, GMの血液側ならびに尿細管腔側からの輸送の競合的阻害と考えられている<sup>7)</sup>。またCDDP誘発性腎毒性に対するPIPCの軽減機序については, 不明な点が多く明らかになっていない<sup>8)</sup>。今回の実験は前述のようなVCMの腎毒性に対してPIPCがCER, GM, CDDP誘発性腎毒性に対するのと同様の効果を示すかどうか検討するために行った。

ウサギにVCMの300 mg/kg (臨床用量を2 g/man/dayとした場合約8倍に相当する量)を単回静脈内投与したところ, BUN, 血中クレアチニンの著明な上昇および腎重量の増加がみられ, 組織学的には腎皮質尿細管上皮の壊死が比較的軽度, 皮質尿細管腔の拡張と硝子様円柱の形成, 集合管腔の硝子様円柱の形成が高度に観察された。電顕的観察では近位尿細管上皮に変性像が観察された。尿検査では尿中クレアチニン, 尿素窒素排泄量の減少がみられた。これはBUN, 血中クレアチニンの変動と関連した変化であり, 腎機能の低下が示唆された。他の尿検査項目については, 個体間の変動が大きく一定の傾向はみられなかった。

一方VCMにPIPCの600, 300, 80 mg/kgを併用投与するとこれらの変化は明らかに軽減された。また腎尿細管機能の評価に尿中リン脂質を測定したが, ウサギの正常値は不明であったため投与後/投与前比で評価したところ, VCM単独群で増加し, PIPC併用により軽減される傾向がみられた。その時のVCM単独群の腎内濃度はPIPC併用群より高値であり, VCMの腎組織への蓄積が認められた。またVCM単独群の血中濃度がPIPC併用群より高値で推移し, 消失半減期の延長がみられたのは, 腎機能の低下が原因でVCMの腎からの排泄が抑制されたためと考えら

Table 2. Histological toxicity scores in rabbits given vancomycin alone and in combination with piperacillin or sodium chloride

Renal morphology	Toxicity mean score <sup>a)</sup> after dosing with (mg/kg)				
	VCM(300) alone	2.2%NaCl +VCM(300)	PIPC(600) +VCM(300)	PIPC(300) +VCM(300)	PIPC(80) +VCM(300)
Tubular necrosis	1.0	1.0	0	0	0
Tubular dilatation	3.0	2.0	0	0	0.3
Hyaline cast formation in the tubules	3.0	2.0	0	0	0.3
Hyaline cast formation in the collecting duct	2.0	2.0	0	0	0.3

<sup>a)</sup> Mean score of three to four rabbits

VCM: vancomycin, PIPC: piperacillin

Table 3. Urinary excretion of vancomycin after intravenous administration at a dose of 300 mg/kg of vancomycin alone or in combination with 300 mg/kg of piperacillin (3 rabbits)

Exp. group (mg/kg)	Urinary excretion (%)		
	0-6 <sup>a)</sup>	6-24	total
VCM 300	34.5±7.2 <sup>b)</sup>	13.0±6.2	47.6±4.9
PIPC 300 +VCM 300	42.3±2.3	6.6±3.8	48.8±6.1

<sup>a)</sup> Time after administration (h)

<sup>b)</sup> Mean±standard deviation

VCM: vancomycin, PIPC: piperacillin

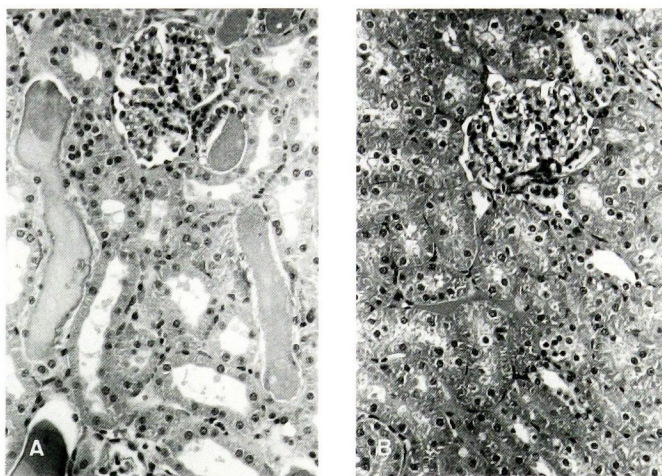


Fig. 2. Light micrograph of rabbit kidney. Rabbits received 300 mg/kg of vancomycin alone (A) or in combination with 80 mg/kg of piperacillin (B). Renal tissue specimens were obtained 24 h after administration of vancomycin. ×137

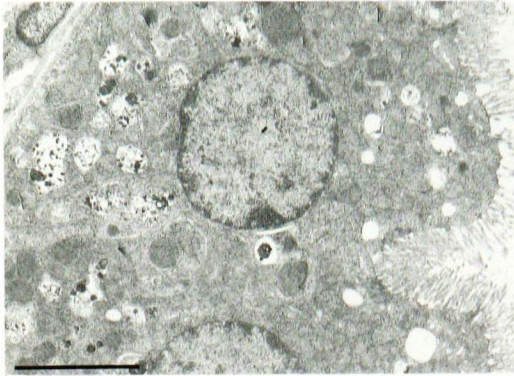


Fig. 3. Electron micrograph of proximal tubular epithelium from a rabbit that received 300 mg/kg of vancomycin alone. Double staining with uranyl acetate and lead citrate (Bar=5  $\mu$ m).  $\times 3,360$

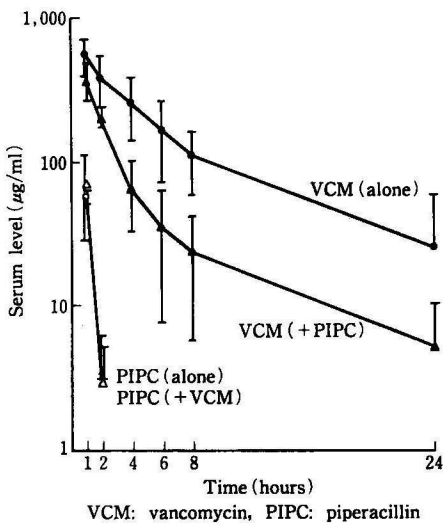


Fig. 4. Serum levels of vancomycin and piperacillin after intravenous administration to rabbits at a dose of 300 mg/kg in combination or alone. Symbols: ●, levels of vancomycin alone; ▲, levels of vancomycin in combination with piperacillin; ○, levels of piperacillin alone; △, levels of piperacillin in combination with vancomycin. Values are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation of 3 to 6 rabbits.

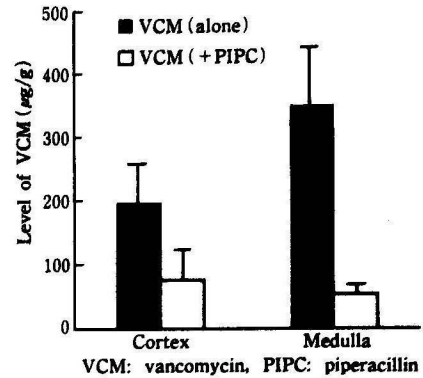


Fig. 5. Effect of piperacillin on renal cortex and medulla levels of vancomycin at 24 h after its administration in rabbits. Rabbits received an intravenous dose of 300 mg/kg of piperacillin and then received an intravenous dose of 300 mg/kg of vancomycin. Values are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation of 3 rabbits.

れた。なお VCM, PIPC とも 20 mg/kg の併用投与で両者の血中濃度は相互に影響を受けないことより (未発表データ), 臨床用量での併用投与による両薬剤の有効性に影響はないものと思われる。さらにこの PIPC の腎毒性軽減作用は, PIPC を VCM の 2 時間前に投与しても認められたが, 投与順を変えて VCM の 2 時間後に PIPC を投与すると腎毒性は軽減しなかった (未発表データ)。このことは PIPC が腎毒性軽減作用を示すには血中および腎内 PIPC 濃度がある一定量必要であることを示唆するものである。

VCM の腎毒性発生機序については, Sokol はウサギ腎尿管上皮の基底膜を通して VCM は輸送されるが刷子縁を通らないことより, 細胞内に VCM が蓄積されるため腎毒性が生じるものと推定している<sup>16)</sup>。我々も今回得られた結果より, VCM によるウサギ腎毒性は次の機序により誘発されたものと推定している。すなわち VCM が血液から近位尿管上皮内に移行し蓄積することが原因で, 尿管上皮の再吸収および分泌機能が阻害され, 近位尿管腔を流れる尿の浸透圧は徐々に高くなり遠位尿管腔で尿円柱が形成され腎毒性が誘発されたものと考えられる。ところで腎毒性の防止には, Wold らはラットでの動物実験で利尿のための水負荷が効果的であると<sup>17)</sup>, 松本も腎組織への VCM の蓄積を避けることが重要であると述べている<sup>18)</sup>。

現在のところ PIPC の軽減作用は、CER と同様に血液中から近位尿管上皮への VCM の移行が PIPC によって阻害されるためと推定されるが、詳細な機序についてはさらに検討が必要であろう。またこの軽減作用が臨床の場でどのように反映するかについては今後の検討課題である。

なお、本論文の要旨の一部は第 40 回日本化学療法学会東日本支部総会（青森）にて発表した。

#### 文 献

- 1) Rybak M J, Albrecht L M, Boike S C, Chandrasekar P H: Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 25: 679~687, 1990
- 2) Farber B F, Moellering R C Jr.: Retrospective study of toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 23: 138~141, 1983
- 3) Matzke G R, Zhanel G G, Guay D R P: Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacol* 11: 257~282, 1986
- 4) 島田 馨: 注射用塩酸バンコマイシンの臨床使用。PHYSICIANS' THERAPY MANUAL Vol.5, 5 (14) AUG., 1992
- 5) 尾熊隆嘉, 三和秀明: 注射用塩酸バンコマイシンの体内動態。化学療法の領域 8: 703~710, 1992
- 6) 鈴木幹三, 松浦 徹, 山本俊幸: 抗生物質と腎機能。 *medicina* 30: 1308~1310, 1993
- 7) Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, Kitayama R, Yasuda T, Saikawa I, Katahira J, Kumada T, Shimizu K: Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 912~918, 1988
- 8) Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, Kitayama R, Muratani T, Yasuda T, Saikawa I, Katahira J, Kumada T, Shimizu K: Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cisplatin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 513~518, 1989
- 9) 荻 三男, 清水喜八郎, 原 耕平: アミノ配糖体系薬剤投与後の尿中リン脂質および分画の変動について。 *臨床医薬* 9: 1293~1300, 1993
- 10) 島田 馨: 注射用塩酸バンコマイシン。第 38 回日本化学療法学会東日本支部総会, 第 40 回日本感染症学会東日本地方会総会, 合同学会, シンポジウム, 札幌, 1991
- 11) Wood G A, Kohlhepp S J, Kohnen P W, Houghton D C, Gilbert D N: Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 20~24, 1986
- 12) Tune B M, Fravert D: Mechanisms of cephalosporin nephrotoxicity: Comparison of cephaloridine and cephaloglycin. *Kidney Int* 18: 591~600, 1980
- 13) Broe M E D, Paulus G J, Verpooten G A, Roels F, Buyssens N, Wedeen R, Hoof F V, Tulkens P M: Early effects of gentamicin, tobramycin, and amikacin on the human kidney. *Kidney Int* 25: 643~652, 1984
- 14) Tulkens P M: Nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics. *Tox Lett* 46: 107~123, 1989
- 15) 斎藤 篤: 抗菌薬に超因する腎毒性の病態とその対策。化学療法と腎臓 (上田 泰, 斎藤 篤編著), p.51~66, 東京医学社, 東京, 1992
- 16) Sokol P P: Mechanism of vancomycin transport in the kidney: Studies in rabbit renal brush border and basolateral membrane vesicles. *J Pharm Exp Therap* 259: 1283~1287, 1991
- 17) Wold J S, Turnipseed S A: Toxicology of vancomycin in laboratory animals. *Reviews Infect Dis* 3: S 224~S 229, 1981
- 18) 松本文夫: グリコペプチド薬。化学療法と腎臓 (上田 泰, 斎藤 篤編著), p.89~91, 東京医学社, 東京, 1992

Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of vancomycin in rabbits

Akio Nagai, Mineko Nagasawa, Yasuhito Kawamura, Takuya Kodama,  
Hisashi Yamada, Shinzaburou Minami, Yasuo Watanabe  
and Hirokazu Narita

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.,  
2-4-1 Shimo-okui, Toyama-city, Toyama 930, Japan

Mitsuo Ogi

Central Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical College

Kihachiro Shimizu

The Kitasato Institute

The protective effect of piperacillin against the nephrotoxicity of vancomycin was examined in rabbits. Nephrotoxicity was induced by the intravenous administration of vancomycin at a dose of 300 mg/kg (body weight). Piperacillin was intravenously administered at a dose of 600, 300 and 80 mg/kg (body weight) and immediately followed by the administration of vancomycin. Rabbits receiving vancomycin (300 mg/kg) showed elevation of blood urea nitrogen and creatinine concentration, and showed an increase in kidney weight in comparison with controls at 24 h after vancomycin dosing. Histological, slight tubular necrosis, severe tubular dilatation and severe hyaline cast formation were seen. Electron microscopically, degenerative features were observed in the proximal tubular epithelium. However, piperacillin (600, 300 and 80 mg/kg) significantly reduced these toxicological parameters. Although the administration of vancomycin slightly elevated the excretion of urinary phospholipids, elevation was prevented by the administration of piperacillin. These results suggest that piperacillin may have a protective effect against the nephrotoxicity of vancomycin in rabbits.