

Vancomycin と arbekacin 誘発性腎毒性に対する piperacillin の増強作用についての反論

永井 章夫¹⁾・長沢 峰子¹⁾・河村 泰仁¹⁾・児玉 卓也¹⁾・前花 淳子¹⁾
南 新三郎¹⁾・渡辺 泰雄¹⁾・成田 弘和¹⁾・清水喜八郎²⁾

¹⁾ 富山化学工業株式会社総合研究所*

²⁾ 北里研究所

(平成8年2月6日受付・平成8年2月14日受理)

我々は vancomycin (VCM) と arbekacin (ABK) 誘発性のラット腎毒性に対して piperacillin (PIPC) が軽減作用を示すことを報告したが、その後、高橋・菅野は逆に増悪作用を示すという相反する結果を報告している。この原因を調べた結果、高橋らの実験条件ではラット血液中で薬剤が析出し、急性腎障害を起こすため、PIPC の腎毒性に対する作用を正しく評価できないものと考えられた。

Key words: piperacillin, vancomycin, arbekacin, 腎毒性軽減作用, ラット

さきに、我々は vancomycin (VCM) 単独および VCM と arbekacin (ABK) 誘発性のラット腎毒性に対して piperacillin (PIPC) が軽減作用を示すことを報告した¹⁾。その後、高橋・菅野は VCM と ABK を 3 日間併用し、その後 VCM を 5 日間継続投与した群に fosfomycin を併用した場合、腎毒性が軽減されるが、逆に PIPC は顕著に増悪させて死亡例も多発させたと報告しており²⁾、PIPC の腎毒性軽減作用に対して相反する結果が得られている。この相異について高橋らは実施施設における動物の週齢、被験物質調製方法、投与量、投与方法および投与期間が異なっているため、これらのいずれに原因して招来されたかに関しては詳らかでないと述べている²⁾。そこで今回、この相異の原因について検討した。

動物は SD 系雄性ラット (日本チャールス・リバー株, SPF, 6 週齢, n=5) を、薬剤は VCM (塩酸バンコマイシン点滴静注用, 塩野義製薬株), ABK (ハベカシン注射液, 明治製薬株) および PIPC (ペントシリン, 富山化学工業株) を使用した。高橋・菅野の方法²⁾ では VCM (400 mg/kg), ABK (40 mg/kg), PIPC (320 mg/kg) を 3 日間併用の後、VCM と PIPC を 5 日間併用投与しているが、今回我々は VCM (400 mg/kg), ABK (40 mg/kg), PIPC (320 mg/kg) の 3 日間併用静脈内投与 (5 ml/min) で検討した。投与方法は、PIPC (9.6%) 静脈内投与後、ただちに VCM (12%) と ABK (1.2%) の混液を静脈内投与した (1 匹当たりの総投与量は体重 100 g 当たり 1.0 ml)。また、VCM (400 mg/kg, 8.0%) と ABK (40 mg/kg, 0.8%) 併用群も設けた。最終投与 24 時間後にエーテル麻酔下で後大静脈から採血した後、放血致死させた。血清中の BUN はウレアーゼ・インドフェノール法で、

Cr はヤッフエ法で測定した。腎臓および肺は未固定で凍結組織包埋剤 (OTC コンパウンド, ティッシュテック社) に入れドライアイス・ヘキサンで急速凍結させた。その後、クリオスタットを用いて庫内温度 -20℃ 位で薄切して凍結標本作製し、無染色で偏光顕微鏡を用いて観察した。また、ホルマリン固定、パラフィン包埋により腎臓と肺の HE 染色標本も作製した。

その結果、3 剤併用群の初回投与直後に 1 例死亡がみられた。他の 4 例では最終投与 24 時間後の腎尿管周囲および肺に偏光下で複屈折性を有する結晶が全例で観察された (Figs. 1, 2)。無染色の凍結標本のため、腎臓内の結晶の存在する部位が尿管周囲の血管内か尿管上皮細胞内か特定することはできなかった。なお、この結晶は HE 染色中に溶解、消失した。最終投与 24 時間後の 3 剤併用群の BUN (65.7 mg/dl), Cr (2.9 mg/dl) は VCM と ABK 併用群 (n=5, BUN: 39.5 mg/dl, Cr: 0.9 mg/dl) に比べて増加していた。また、3 剤併用群の腎臓には尿管上皮の変性、壊死および尿管腔の拡張、硝子様円柱などの障害像が VCM と ABK 併用群より高度にみられた。

そこで、この 3 剤すなわち VCM 400 mg/kg, ABK 40 mg/kg, PIPC 320 mg/kg をラットにそれぞれ急速静脈内投与した時の血清中での理論最高薬剤濃度 (ラット静脈内に瞬時に 3 剤を投与したと仮定した時の薬剤濃度。ラットの全血漿量 = 31.3 ml/kg³⁾。VCM, ABK, PIPC 各溶液の濃度を 12, 1.2, 9.6%, 投与量を 3 剤とも 3.33 ml/kg として各薬剤濃度を計算した。) を求めると VCM では約 9,680 μg/ml, ABK では約 968 μg/ml, PIPC では約 7,750 μg/ml となる。これはヒトの血清中濃度に比べると 23~196 倍程度⁴⁻⁶⁾ 高い。この 3 剤の各溶液を試験管内でラット血清と混合 (VCM: ABK:



Fig. 1. Light micrograph of kidney treated with vancomycin 400 mg/kg + arbekacin 40 mg/kg + piperacillin 320 mg/kg for three days. Renal tissue specimens were obtained 24 h after administration of vancomycin, arbekacin and piperacillin. Double refractive small crystals (arrow) are observed around renal tubuli. $\times 200$

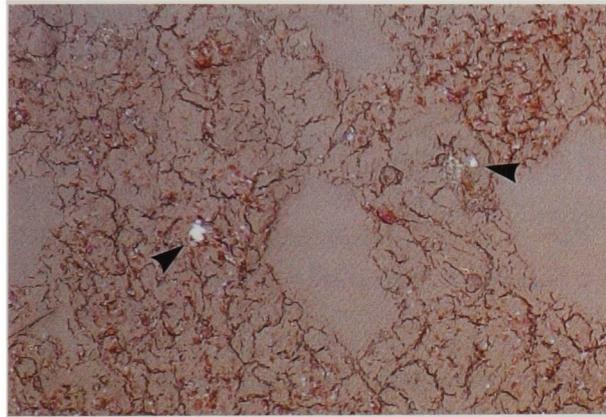


Fig. 2. Light micrograph of lung treated with vancomycin 400 mg/kg + arbekacin 40 mg/kg + piperacillin 320 mg/kg for three days. Lung tissue specimens were obtained 24 h after administration of vancomycin, arbekacin and piperacillin. Double refractive small crystals (arrow) are observed. $\times 100$

PIPC: 血清の比率は 1: 1: 1: 9.4) すると白濁を生じた (Fig. 3 A)。遠心 (1,500 rpm \times 5 min) 後の沈渣を鏡したところ Fig. 4 に示す結晶塊を認めた。また、これを薄層クロマトグラフィーで分析した結果、VCM と PIPC が主に認められた。なお、この条件では cef-tazidime においても同様に結晶の析出がみられた。

一方、我々の実験条件¹⁾、すなわち臨床の投与量 (VCM 2 g/man/day, ABK 0.2 g/man/day, PIPC 4 g/man/day) 比に合わせた VCM 160 mg/kg, ABK 16 mg/kg, PIPC 320 mg/kg のラットにおける理論最高血清中薬剤濃度は各々約 4,390 μ g/ml, 約 439 μ g/ml, 約 8,780 μ g/ml であり、試験管内でラット血清と混合しても白濁はみられなかった (Fig. 3 B)。また、我々のさきの報告¹⁾通りラットに VCM (160 mg/kg) と

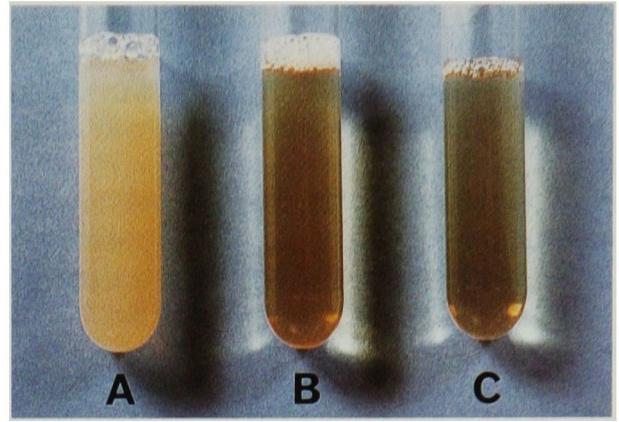


Fig. 3 A mixture of vancomycin (VCM), arbekacin (ABK) and piperacillin (PIPC) in rat serum.
A: (VCM 9,680 μ g/ml, ABK 968 μ g/ml, PIPC 7,750 μ g/ml) Turbid solution.
B: (VCM 4,390 μ g/ml, ABK 439 μ g/ml, PIPC 8,780 μ g/ml) Unchanged.
C: Rat serum

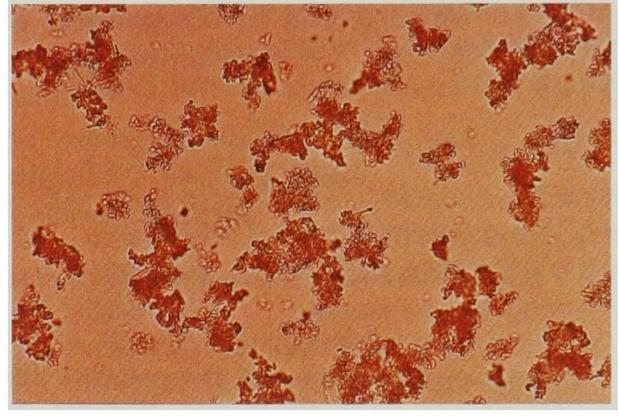


Fig. 4. Light micrograph of precipitation produced by a mixture of vancomycin, arbekacin and piperacillin. Clumps of crystals are observed. $\times 100$

PIPC (320 mg/kg) の混液を静脈内投与後、ABK (16 mg/kg) を筋肉内に単回併用投与し、腎臓および肺の凍結標本を作製して結晶の有無を確認したが、結晶は観察されなかった。

したがって、高橋らの実験条件ではラット血液中で析出した薬剤の結晶が原因で急性腎障害が生じ、そのため我々の実験結果と相反したものと考えられた。高橋らの実験条件では PIPC のプロベネシド様作用にもとづく腎毒性軽減作用に対する正確な評価はできないものとする。また、VCM の腎毒性軽減作用を検討するには VCM の配合変化も考慮して実験条件を設定することが必要と考えられた。

なお、ヒトで VCM の高濃度液を投与すると静脈炎⁷⁾を起し、短時間で投与すると血圧低下^{8,9)}を起すことがあるので、その調製は 0.5 g に対し注射用水 10 ml を加えて溶解後、100 ml 以上の輸液に加えて希釈し、

60分以上かけて投与するよう注意されている¹⁰⁾。このような条件で溶解した VCM 溶液に PIPC (1 g, 2 g または 4 g を生理食塩液 10 ml で溶解) および ABK (1 アンブル 2 ml 中 100 mg 含有) を混合しても白濁は生じなかった。

以上、日本化学療法学会雑誌 VOL. 43 NO. 10 p. 907~918 の論文については実験条件の設定に問題があるので、PIPC の腎臓への影響の評価に関する記載については文献としての引用は適当でないと考える。

文 献

- 1) 永井章夫, 他: Vacomycin と arbekacin 誘発性腎毒性に対する piperacillin の軽減作用—ラットでの検討—. 日本化学療法学会雑誌 43: 200~205, 1995
- 2) 高橋公毅, 菅野治重: MRSA に対する vancomycin と他剤との併用—殺菌効果および腎毒性—. 日本化学療法学会雑誌 43: 907~918, 1995
- 3) 谷本義文: 血液学的性状。実験動物の生物学的特性データ, 田嶋嘉雄監修, p. 96, ソフトサイエンス社,

1989

- 4) 榎松孝思: 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
- 5) ハベカシン注射液。添付文書, 明治製薬株
- 6) 清水喜八郎: 体内動態。PIPERACILLIN, 上田 泰監修, p. 45~46, ホワイト PR 社, 1988
- 7) 島田 馨, 花谷勇治, 日黒英典, 菅野治重: MRSA による重症感染症に対する注射用塩酸バンコマイシンの臨床研究。Chemotherapy 40: 86~100, 1992
- 8) Best C J, Ewart M, Sumner E: Perioperative complications following the use of vancomycin in children: a report of two cases. Br J Anaesth 62 (5): 576~577, 1989
- 9) Newfield P, Roizen M F: Hazards of rapid administration of vancomycin. Ann Intern Med 91 (4): 581, 1979
- 10) 塩酸バンコマイシン。添付文書, 塩野義製薬株

An objection to the putative exacerbating effect of piperacillin on vancomycin and arbekacin nephrotoxicity

Akio Nagai¹⁾, Mineko Nagasawa¹⁾, Yasuhito Kawamura¹⁾, Takuya Kodama¹⁾,
Junko Maehana¹⁾, Shinzaburo Minami¹⁾, Yasuo Watanabe¹⁾,
Hirokazu Narita¹⁾ and Kihachiro Shimizu²⁾

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

²⁾ The Kitasato Institute

We have already reported the protective effect of piperacillin against the nephrotoxicity of vancomycin and arbekacin in rats. However, Takahashi and Kanno have recently reported that piperacillin exacerbated the nephrotoxicity associated with vancomycin and arbekacin in rats. Based on our investigation of the reason for these conflicting results, it is speculated that under their experimental conditions, crystals composed mainly of vancomycin and piperacillin were formed in the rat's blood and subsequently induced acute renal damage. Therefore, it appears that their experimental conditions are inappropriate for estimating the effect of piperacillin against the nephrotoxicity associated with vancomycin arbekacin.