

## 抗癌薬と抗菌薬併用投与時の毒性に関する基礎的検討

新里鉄太郎<sup>1)</sup>・吉田 千春<sup>1)</sup>・庄司 陽子<sup>1)</sup>・斎藤 篤<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 明治製薬株式会社安全性研究所\*

<sup>2)</sup> 東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

(平成 8 年 3 月 14 日受付・平成 8 年 4 月 19 日受理)

抗癌薬シスプラチン (CDDP) とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の感染症に対する選択薬であるアミノグリコシド薬のアルベカシン (ABK) およびグリコペプチド薬のバンコマイシン (VCM) を、各々単独または CDDP と併用投与し、CDDP の毒性は抗菌薬との併用によりどのように変化するのかについて検討した。また、併用時にみられる毒性はホスホマイシン (FOM) によって軽減し得るのかについても評価した。各薬物の投与量は CDDP は 1 mg/kg, ABK は 80 mg/kg, VCM は 200 mg/kg および FOM については 80 mg/kg とその 4 倍量の 320 mg/kg とし、ラット静脈内に 7 日間にわたり連日投与した。その結果、単剤投与時においては CDDP には肝、腎、骨髄および消化器粘膜毒性、VCM には腎毒性と骨髄への影響、ABK には腎毒性のみがみられ、腎毒性の程度は ABK においてもっとも弱かった。CDDP の毒性は抗菌薬と併用しても質的には変化しなかったが、腎毒性は増強し、その増強度は VCM との併用においてより一層顕著であった。また、FOM はこれらの併用時にみられる毒性を明らかに軽減した。これらの知見から、CDDP と MRSA 治療薬 ABK あるいは VCM との併用はなるべく避けるべきで、併用せざるを得ない場合には抗菌薬としては ABK を選択し、さらに FOM を併用することによって安全性はより高まると結論された。

**Key words:** CDDP, ABK, VCM, 併用毒性, 毒性軽減

癌患者は諸種の要因から感染症を併発しやすく、抗癌薬と抗菌薬が併用される機会は多い<sup>1,2)</sup>。しかしながら、薬剤のこのような併用時における毒性についての報告は、基礎と臨床を含めて多くはない<sup>3~11)</sup>。そこで今回、ラットを用いて抗癌薬のシスプラチンと抗菌薬のアルベカシンまたはバイコマイシンとの併用毒性について評価した。さらに抗癌薬と抗菌薬の併用時にみられる毒性は、抗癌作用の他に薬剤の毒性軽減作用を有するホスホマイシン<sup>12~20)</sup>の併用により軽減し得るのかについても検討したので、得られた知見を以下に報告する。

### I. 実験材料と実験方法

#### 1. 被検薬物

被検薬物としては市販のシスプラチン [CDDP, 協和発酵(株)], 硫酸アルベカシン, ホスホマイシンナトリウム [ABK, FOM, 明治製薬(株)] および塩酸バンコマイシン [VCM, 塩野義製薬(株)] を用いた。これらの薬物はいずれも単独および併用投与を問わずに、1 匹あたりの 1 日総投与容量を 10 ml/kg となるように局方生理食塩液 (以下、生理食塩水) に溶解して供試した。なお、抗菌薬の投与量はすべて力価換算値で記載した。

#### 2. 試験系

動物は日本チャールス・リバー(株)から 7 週齢で購入し、検疫・馴化した 8 週齢のフィッシャー系雄ラット

を用い、体重層別法により 1 群 6 匹で 10 群に群分けして供試した。なお、群分け時の体重は 181~195 g であった。

ラットは室温 21~25 °C, 湿度 45~65 %, 照明 7 時~19 時に設定した飼育環境下で、幅 20・高さ 18・奥行き 35 cm のステンレス製ケージに 2 匹あて収容し、放射線滅菌したオリエンタル酵母工業(株)製の固型試料 CRF-1 と塩素濃度を 2 ppm 前後に調整した水道水を各自由摂取させて飼育した。

#### 3. 試験方法

##### 1) 投与経路、投与量および投与方法

投与経路はいずれの薬物も臨床投与経路に従い、静脈内投与とした。投与量は予備試験の結果から CDDP においては 1 mg/kg, ABK は 80 mg/kg, VCM は 200 mg/kg および FOM は 80 と 320 mg/kg に、それぞれ設定した。

試験群としては FOM を除いた各単独群および抗癌薬と抗菌薬 (ABK, VCM) の併用群、それら併用群に FOM をさらに併用する群、ならびに対照群として生理食塩水を投与する計 10 群を設定した。

各被験薬物溶液と生理食塩水は静脈内に 2 ml/min の注入速度で 1 日 1 回、7 日間にわたり連日投与した。なお、併用投与の場合は抗菌薬投与後に抗癌薬とし、3

剤併用時の抗菌薬は2剤の混液として投与した。

## 2) 毒性評価方法

毒性は体重および摂餌・摂水量測定の一般観察と血液検査ならびに病理検査により評価した。なお、以下に記載する日数は投与開始日を投与1日目として起算した。

体重は群分け時、投与1日目の投与直前、投与4日目および最終投与の翌日に、摂餌・摂水量は前日からの24時間摂取量を投与2および7日目に、それぞれ測定した。

血液検査は最終投与の翌日にペントバルビタール麻酔下で下大静脈より採血し、Table 1に示した項目を測定することにより実施した。血液学的検査はEDTA処理血液、血液化学的検査はヘパリン処理により得た血漿を用いて行った。

病理検査は採血終了の後に放血致死させ、胃、小腸、肝、腎および精巣について剖検し、それら臓器と骨髄の組織像をLillieの緩衝ホルマリン液で固定して常法によりHE染色標本を作製し光学顕微鏡下で観察することにより実施した。また、肝、腎および精巣についてはその重量を測定し、体重の増減による見かけ上の臓器重量の増減をなくす目的で臓器重量/体重×100の相対重量も算出した。なお、組織標本の作製および検鏡は株ボゾリサーチセンターに委託した。

## 4. 統計学的処理

各種の測定で得られた定量値について平均値と標準偏差を算出し、対照群、CDDPとABKもしくはVCM併用群を基準群として各試験群間との有意差をF-t検定により検討した。

## II. 実験成績

### 1. 一般観察 (Table 2)

CDDP群とVCM群にはすべての測定日に摂餌量の減少および投与4日目から体重の増加抑制、さらにCDDP群にはすべての測定日に摂水量の減少、VCM群には投与7日に摂水量の増加がみられた。この体重と摂餌量の減少はCDDP群において特に顕著であった。一方、ABK群においては投与7日に摂餌量の減少のみがみられた。

抗癌薬に抗菌薬を併用した群の体重および摂餌量はCDDP群と同様に減少したが、両併用群における最終測定時の体重はいずれもCDDP群を下回り、CDDPとVCM併用群の体重は各試験群のうちでもっとも減少した。さらに、CDDP群とVCM併用群には最終測定日に摂水量の減少もみられた。

FOMは抗癌薬と抗菌薬の併用時にみられる体重と摂餌量の減少を、CDDPとABK併用群では320mg/kgの用量において、CDDPとVCM併用群では80mg/kgから用量に比例して抑制した。なお、CDDPとABK併用群にさらにFOMの80mg/kgを併用した群のうちの1例は、投与8日目に誤投与により死亡した。

### 2. 血液検査

#### 1) 血液学的検査 (Table 3)

CDDP群にはWBCとPlateletの減少、RBC、HbおよびHtの増加または上昇、VCM群にはWBCとPlateletの増加がみられた。一方、ABK群の諸検査値は対照群値と同様であった。

抗癌薬と抗菌薬の併用群においては、CDDP群と同様の所見が得られたが、RBC、HbおよびHtにみる赤

Table 1. Items in hematology and biochemistry

Specimen	Item of measurement	Abbreviation	Method	Apparatus
Blood	blood platelet	Platelet	Electrical	COULTER STKS
	white blood cell	WBC	resistance	
	red blood cell	RBC	Methemoglobin	
	hemoglobin	Hb	cyanide	
	hematocrit	Ht	Calculation	
Plasma	glutamic pyruvic transaminase	GPT	JSCC*	ROCHE COBAS FARA/ FARA II
	glutamic oxaloacetic transaminase	GOT	JSCC*	
	alkaline phosphatase	ALP	p-Nitrophenyl phosphate	
	blood urea nitrogen	BUN	Urease · GLDH	
	creatinine	Cre	Creatininase · TOOS	
	total protein	TP	Biuret	
	albumin	Alb	BCG	
	total cholesterol	T-Chol	Cholesterol oxidase · DAOS	
	triglyceride	TG	GPO · DAOS	

\*Modified reagent based on recommendation of JSCC

Table 2. Body weight changes, and food and water consumption in male rats treated intravenously with cisplatin, arbekacin, vancomycin and fosfomycin for 7 days

Group no.	Dose (mg/kg)	Body weight (g)				Food consumption (g)		Water consumption (ml)	
		a) -2	1	4	8	1~2	6~7	1~2	6~7
1 Control	mean	188.17	191.33	205.17	216.83	16.00	18.17	20.00	19.17
	SD	3.87	4.23	4.79	5.60	0.00	0.52	0.00	3.42
2 CDDP 1	mean	188.17	192.00	188.83**	157.00**	13.83**	0.33**	18.33*	10.83**
	SD	4.36	4.52	6.18	4.73	0.52	0.52	1.29	1.29
3 ABK 80	mean	187.33	191.50	201.83	210.50	15.00	16.33**	21.67	20.83
	SD	3.61	3.83	4.31	6.38	1.18	0.68	8.47	2.58
4 VCM 200	mean	187.50	192.33	191.50**	200.50**	12.50**	16.17**	24.17	40.00**
	SD	3.02	3.27	4.85	5.39	0.89	0.52	4.65	5.92
5 CDDP 1+ ABK 80 (Pattern 1)	mean	187.50	192.33	185.17**	150.50**	12.83**	0.83**	15.83**	20.83
	SD	3.39	4.41	4.88	4.68	0.93	0.68	1.29	12.91
6 CDDP 1+ VCM 200 (Pattern 2)	mean	187.33	191.50	180.83**	145.00**	10.50**	0.67**	21.67	13.33**
	SD	4.72	3.94	5.08	7.16	0.45	0.26	2.58	1.29
7 Pattern 1+ FOM 80	mean	187.17	191.17	185.50**	154.80***	15.50*	1.20***	15.83**	16.00 <sup>b</sup>
	SD	3.97	3.82	2.66	5.12	0.45**	0.76	1.29	6.27
8 Pattern 1+ FOM 320	mean	187.83	192.50	191.33**	172.50**	12.33**	6.00**	15.00**	15.00
	SD	3.31	2.81	3.83 <sup>a</sup>	8.92 <sup>a</sup>	0.68	0.89 <sup>a</sup>	2.24	4.47
9 Pattern 2+ FOM 80	mean	187.33	192.83	182.00**	160.00**	12.00**	3.00**	17.50**	12.50**
	SD	4.41	4.40	1.67	6.03 <sup>a(a)</sup>	0.77 <sup>a(a)</sup>	1.95 <sup>a</sup>	0.00 <sup>a</sup>	0.00
10 Pattern 2+ FOM 320	mean	187.33	193.17	187.33**	176.17**	12.00**	8.50**	15.83**	14.17*
	SD	4.23	5.23	7.17	8.75 <sup>a(a)</sup>	0.77 <sup>a(a)</sup>	1.18 <sup>a(a)</sup>	1.29 <sup>a(a)</sup>	2.58

<sup>a</sup> Two days before the first treatment. <sup>b</sup> Mean  $\pm$  SD of five animals. The other groups contains six animals.

Significantly different from Control \*P<0.05, \*\*P<0.01 (F-t test, Group 2-10)

Significantly different from Pattern 1 <sup>a</sup>P<0.05, <sup>a(a)</sup>P<0.01 (F-t test, Group 7-8)

Significantly different from Pattern 2 <sup>a</sup>P<0.05, <sup>a(a)</sup>P<0.01 (F-t test, Group 9-10)

CDDP: cisplatin, ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomycin

血球関連項目の変化の強さは CDDP 群を上回り、特に CDDP と VCM 併用群において顕著であった。さらに、CDDP と ABK 併用群には CDDP 群より軽度な WBC の減少もみられた。

FOM はこれらの抗癌薬と抗菌薬併用時の Platelet の減少、さらに CDDP と VCM 併用時における RBC, Hb および Ht の増加もしくは上昇を、80 mg/kg から用量に比例して軽減した。また、その 320 mg/kg の用量においては CDDP と ABK 併用時にみられる RBC, Hb および Ht の増加もしくは上昇も軽減した。

## 2) 血液化学的検査 (Table 4)

CDDP 群には GOT, BUN および Cre の上昇もしくは増加、GPT, ALP, TP および TG の低下もしくは減少、VCM 群には ALP, BUN, Cre および TG に CDDP 群と同様の変化がみられた。一方、ABK 群には ALP の低下のみがみられた。なお、VCM 群の ALP と TG の変化の程度は CDDP 群より弱かった。

抗癌薬と抗菌薬の併用群においては、GOT, ALP, BUN, Cre および TG において CDDP 群と同様の所見が、さらに CDDP 群にはみられなかった GPT の上昇と T-Chol の減少もみられた。TG を除いたそれらの変化的程度は CDDP 群より強く、特に CDDP と VCM 併用群の ALP の低下と BUN および Cre の増加は著明

であった。なお、CDDP と VCM 併用群における 1 例の採血量は著しく少なかったため、その個体の血液検査は実施し得なかった。

FOM は抗癌薬と抗菌薬の併用時における GOT の上昇と BUN, Cre の増加、さらに CDDP と ABK 併用時の GPT の上昇、CDDP と VCM 併用時の ALP の低下を、それぞれ 80 mg/kg から用量に比例して軽減した。また、その 320 mg/kg の用量においては CDDP と ABK 併用時の ALP の低下および CDDP と VCM 併用時の GPT の上昇も軽減した。

## 3. 病理検査

### 1) 剖検 (Table 5)

対照群と CDDP 群には異常はみられなかったが、ABK 群には 2 例、VCM 群には 3 例に腎臓の褪色、さらに VCM 群には 4 例に腎臓表面の顆粒状変化がみられた。抗癌薬と抗菌薬を併用した群においては全例に腎臓の褪色、さらに CDDP と ABK 併用群には 2 例に脾臓の萎縮、CDDP と VCM 併用群には 4 例に腎臓表面の顆粒状変化がみられた。

FOM は CDDP と ABK 併用時における腎臓の褪色を 80 mg/kg の用量から軽減し、脾臓の萎縮を 80 mg/kg から消退させた。また、CDDP と VCM 併用時の腎臓の褪色と表面の顆粒状変化に対しては 80 mg/kg

Table 3. Hematological findings in male rats treated intravenously with cisplatin, arbekacin, vancomycin and fosfomycin for 7 days

Group no.	Dose (mg/kg)		WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )
1	Control	mean	6.38	0.777	14.80	40.38	73.0
		SD	0.18	0.041	0.70	2.70	2.8
2	CDDP 1	mean	3.65**	0.830*	16.05**	43.77*	56.8**
		SD	0.23	0.014	0.37	0.94	3.5
3	ABK 80	mean	6.18	0.765	14.48	39.93	71.2
		SD	0.44	0.026	0.43	1.51	3.6
4	VCM 200	mean	7.23*	0.812	15.52	42.42	79.2**
		SD	0.71	0.053	0.99	2.69	2.6
5	CDDP 1 + ABK 80 (Pattern 1)	mean	4.57**	0.878**	17.03**	46.38**	60.7**
		SD	1.05	0.018	0.28	1.05	2.7
6	CDDP 1 + VCM 200 (Pattern 2)	mean	6.25	0.927**	17.70**	49.83**	50.8**
		SD	2.33	0.079	0.92	4.48	10.2
7 <sup>a</sup>	Pattern 1 + FOM 80	mean	4.42**	0.862**	16.78**	45.58**	65.8**
		SD	0.70	0.031	0.49	1.74	2.0**
8	Pattern 1 + FOM 320	mean	5.48*	0.808	15.65	42.32	73.5
		SD	0.85	0.053 <sup>#</sup>	1.01 <sup>#</sup>	2.78 <sup>#</sup>	3.5 <sup>#</sup>
9	Pattern 2 + FOM 80	mean	4.02**	0.837*	16.18**	43.80*	63.5**
		SD	0.92	0.027 <sup>(a)</sup>	0.50 <sup>(a)(a)</sup>	1.67 <sup>(a)</sup>	1.5 <sup>(a)</sup>
10	Pattern 2 + FOM 320	mean	5.12**	0.810	15.75*	42.48	72.3
		SD	0.73	0.038 <sup>(a)(a)</sup>	0.65 <sup>(a)(a)</sup>	1.94 <sup>(a)(a)</sup>	5.2 <sup>(a)(a)</sup>

<sup>a</sup> Mean  $\pm$  SD of five animals. The other groups contains six animals.

Significantly different from Control \* P&lt;0.05, \*\* P&lt;0.01 (F-t test, Group 2-10)

Significantly different from Pattern 1 <sup>#</sup> P<0.05, <sup>=</sup> P<0.01 (F-t test, Group 7-8)Significantly different from Pattern 2 <sup>(a)</sup> P<0.05, <sup>(a)(a)</sup> P<0.01 (F-t test, Group 9-10)

CDDP: cisplatin, ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomycin

Table 4. Plasma biochemical findings in male rats treated intravenously with cisplatin, arbekacin, vancomycin and fosfomycin for 7 days

Group no.	Dose (mg/kg)	GOT (IU)	GOT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	Cre (mg/dl)	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	T-Cho (mg/dl)	TG (mg/dl)
1	Control	mean	34.7	69.2	925.3	21.12	0.242	5.23	3.37	59.7
		SD	4.0	10.0	29.3	1.84	0.081	0.12	0.14	18.0
2	CDDP 1	mean	29.7*	88.3**	388.8**	32.97**	0.612**	4.98**	3.38	53.5
		SD	2.5	7.6	36.2	2.82	0.107	0.12	0.04	7.1
3	ABK 80	mean	33.3	69.8	871.3*	19.85	0.277	5.37	3.42	59.8
		SD	1.4	4.9	40.9	2.57	0.145	0.10	0.08	22.9
4	VCM 200	mean	34.5	78.0	790.2**	30.78**	0.462**	5.37	3.33	65.3
		SD	3.5	12.0	72.8	3.52	0.124	0.19	0.14	12.8
5	CDDP 1 + ABK 80 (Pattern 1)	mean	47.5**	286.5**	373.2**	61.62**	0.995**	5.13	3.43	43.3**
		SD	8.9	106.1	18.2	20.36	0.332	0.18	0.20	6.6
6 <sup>a</sup>	CDDP 1 + VCM 200 (Pattern 2)	mean	45.8**	120.2**	305.4**	109.90**	1.284**	5.24	3.30	49.0*
		SD	6.0	17.5	23.8	22.19	0.195	0.19	0.16	10.3
7 <sup>a</sup>	Pattern 1 + FOM 80	mean	35.2	114.2**	383.8**	26.24*	0.556**	5.28	3.48	42.4**
		SD	4.1 <sup>#</sup>	15.8 <sup>#</sup>	5.2	3.34 <sup>#</sup>	0.144 <sup>#</sup>	0.25	0.15	5.0
8	Pattern 1 + FOM 320	mean	33.7	70.5	502.3**	19.30	0.410*	5.42*	3.48	48.7**
		SD	6.0 <sup>#</sup>	8.7 <sup>#</sup>	81.9 <sup>#</sup>	2.06 <sup>#</sup>	0.131 <sup>#</sup>	0.10 <sup>#</sup>	0.10	2.8
9	Pattern 2 + FOM 80	mean	41.8	77.7	426.7**	27.75*	0.463**	5.22	3.43	42.3**
		SD	18.2	10.1 <sup>(a)(a)</sup>	66.9 <sup>(a)(a)</sup>	5.42 <sup>(a)(a)</sup>	0.103 <sup>(a)(a)</sup>	0.17	0.10	7.9
10	Pattern 2 + FOM 320	mean	34.2	65.5	489.2**	19.87	0.353	5.33	3.47	49.3**
		SD	2.6 <sup>(a)(a)</sup>	7.0 <sup>(a)(a)</sup>	48.9 <sup>(a)(a)</sup>	2.53 <sup>(a)(a)</sup>	0.104 <sup>(a)(a)</sup>	0.24	0.18	11.3

<sup>a</sup> Mean  $\pm$  SD of five animals. The other groups contains six animals.

Significantly different from Control \* P&lt;0.05, \*\*P&lt;0.01 (F-t test, Group 2-10)

Significantly different from Pattern 1 <sup>#</sup> P<0.05, <sup>=</sup> P<0.01 (F-t test, Group 7-8)Significantly different from Pattern 2 <sup>(a)</sup> P<0.05, <sup>(a)(a)</sup> P<0.01 (F-t test, Group 9-10)

CDDP: cisplatin, ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomycin

の用量から消退させた。

## 2) 臓器重量 (Table 6)

CDDP, ABK および VCM の各単独群に肝臓絶対・相対重量の減少と腎臓相対重量の増加、さらに CDDP 群には腎臓と精巣絶対重量の減少と精巣相対重量の増加、VCM 群には絶対重量において腎臓重量の増加と精巣重量の減少もみられた。

抗癌薬と抗菌薬の併用群においては肝臓の絶対と相

対重量および精巣絶対重量の減少ならびに相対重量において腎臓と精巣に増加、さらに CDDP と ABK 併用群には腎臓絶対重量の減少もみられた。なお、CDDP と VCM 併用群の腎臓相対重量は CDDP 群のそれを明らかに上回った。

FOM は CDDP と ABK 併用時における肝臓の絶対・相対重量と腎臓絶対重量の減少および精巣相対重量の増加を 320 mg/kg の用量において軽減した。また、

Table 5. Gross findings in male rats treated intravenously with cisplatin, arbekacin, vancomycin and fosfomycin for 7 days

Group no.	Organs			Kidneys			Spleen		
	Findings			discoloration	granular surface		atrophy		
	Group (mg/kg)	/ Grade		-	±	+	-	±	+
1	Control			6	0	0	6	0	0
2	CDDP 1			6	0	0	6	0	0
3	ABK 80			4	1	1	6	0	0
4	VCM 200			3	3	0	2	3	1
5	CDDP 1 + ABK 80 (Pattern 1)			0	4	2	6	0	0
6	CDDP 1 + VCM 200 (Pattern 2)			0	5	1	2	4	0
7	Pattern 1 + FOM 80			3	2	0	4	1	0
8	Pattern 1 + FOM 320			5	0	1	6	0	0
9	Pattern 2 + FOM 80			6	0	0	6	0	0
10	Pattern 2 + FOM 320			6	0	0	6	0	0

-: No remarkable, ±: Slight, +: Severe

CDDP: cisplatin, ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomycin

Table 6. Organ weights in male rats treated intravenously with cisplatin, arbekacin, vancomycin and fosfomycin for 7 days

Group no.	Dose (mg/kg)		Liver (g)	Liver (g%)	Kidney (g)	Kidney (g%)	Testes (g)	Testes (g%)
1	Control	mean	9.00	4.15	1.63	0.75	2.55	1.17
		SD	0.40	0.13	0.13	0.04	0.08	0.04
2	CDDP 1	mean	4.86**	3.09**	1.43**	0.91**	2.32**	1.47**
		SD	0.14	0.11	0.06	0.03	0.11	0.05
3	ABK 80	mean	7.99**	3.79**	1.73	0.82**	2.53	1.20
		SD	0.49	0.15	0.07	0.02	0.07	0.05
4	VCM 200	mean	7.33**	3.65**	1.81*	0.90**	2.38**	1.18
		SD	0.27	0.13	0.13	0.08	0.07	0.04
5	CDDP 1 + ABK 80 (Pattern 1)	mean	4.71**	3.13**	1.48*	0.98**	2.21**	1.46**
		SD	0.23	0.20	0.04	0.04	0.09	0.05
6	CDDP 1 + VCM 200 (Pattern 2)	mean	4.93**	3.39**	1.75	1.20**	2.03**	1.40**
		SD	0.58	0.27	0.24	0.12	0.06	0.03
7 <sup>a</sup>	Pattern 1 + FOM 80	mean	4.95**	3.19**	1.50	0.97**	2.25**	1.45**
		SD	0.35	0.13	0.05	0.04	0.07	0.04
8	Pattern 1 + FOM 320	mean	6.39**	3.69*	1.62	0.94**	2.32**	1.35**
		SD	0.97 <sup>z=</sup>	0.38 <sup>z</sup>	0.11 <sup>z</sup>	0.04	0.13	0.07 <sup>z=</sup>
9	Pattern 2 + FOM 80	mean	5.32**	3.32**	1.39**	0.86**	2.28**	1.43**
		SD	0.50	0.20	0.06 <sup>z</sup>	0.04 <sup>z=</sup>	0.07 <sup>z=</sup>	0.04
10	Pattern 2 + FOM 320	mean	6.42**	3.63**	1.39**	0.79	2.34**	1.33**
		SD	0.61 <sup>(z=)</sup>	0.17	0.06 <sup>z</sup>	0.02 <sup>z=</sup>	0.11 <sup>(z=)</sup>	0.07

<sup>a</sup> Mean ± SD of five animals. The other groups six animals.

Significantly different from Control \*P<0.05, \*\*P<0.01 (F-t test, Group 2-10)

Significantly different from Pattern 1 <sup>z</sup>P<0.05, <sup>z=</sup>P<0.01 (F-t test, Group 7-8)

Significantly different from Pattern 2 <sup>z=</sup>P<0.05, <sup>(z=)</sup>P<0.01 (F-t test, Group 9-10)

CDDP: cisplatin, ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomycin

CDDP と VCM 併用時においては腎臓相対重量の増加と精巣絶対重量の減少を 80 mg/kg から、肝臓絶対重量の減少を 320 mg/kg の用量において、それぞれ軽減した。

### 3) 組織像 (Table 7)

CDDP 群には全例に尿細管上皮細胞の変性・壊死と好塩基性変化、肝細胞索の萎縮、骨髄造血細胞の減少、十二指腸および回腸粘膜の上皮細胞壊死と回腸粘膜の萎縮が、さらに 5 例に十二指腸粘膜の萎縮と尿円柱、3 例に尿細管の拡張もみられた。ABK 群には全例に尿細管上皮細胞の変性・壊死と好塩基性化、および同部位に好酸性顆粒がみられた。また、VCM 群には全例に尿細管上皮細胞の変性・壊死と好塩基性化、尿細管の拡張、尿円柱、腎臓間質への細胞浸潤および骨髓に赤芽球の減少がみられた。これら単剤投与時における腎組織変化の強さは総合的にみると VCM > CDDP > ABK の傾向であった。

抗癌薬と抗菌薬の併用群においては全例に尿細管上皮細胞の変性・壊死、好塩基性化、尿細管の拡張および尿円柱が、さらに CDDP と ABK 併用群においては尿細管上皮細胞に好酸性顆粒もみられ、尿細管の拡張の程度は CDDP と VCM 併用群において強かった。腎

臓以外の臓器に対する影響は CDDP 群でみられた所見と同様であった。この両併用群における尿細管上皮細胞の変性・壊死の程度は抗癌薬および抗菌薬の各単独群より強かった。

FOM は臨床用量の 80 mg/kg から抗癌薬と抗菌薬の併用時にみられる尿細管上皮細胞の変性・壊死・尿細管の拡張、尿細管腔内の円柱、肝細胞索の萎縮、骨髄造血細胞の減少を用量に比例して軽減した。さらに、ABK との併用時における尿細管上皮細胞内の好酸性顆粒と回腸粘膜の萎縮、VCM との併用時における尿細管上皮細胞の好塩基性変化および十二指腸粘膜の萎縮に対しても用量に比例して軽減した。加えて、FOM の 320 mg/kg の用量においては ABK との併用時における尿細管上皮細胞の好塩基性変化も軽減した。また、抗癌薬と抗菌薬併用時の尿細管の拡張と管腔内の円柱、さらに VCM との併用時における尿細管上皮細胞の変性・壊死と好塩基性変化および肝細胞索と十二指腸粘膜の萎縮は、FOM の 320 mg/kg の用量において消退もしくはほぼ消退した (Figs. 1~9)。

### III. 考 察

抗癌薬と抗菌薬の単剤投与時の毒性についてみると、CDDP は病理組織学的に腎臓、肝臓、骨髄および消化

Table 7. Microscopic findings in male rats treated intravenously with cisplatin, arbekacin, vancomycin and fosfomycin for 7 days

Group no.	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	
No. of animals	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	
Finding/Grade	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Kidneys											
basophilic change of tubular epithelium	6	6	6	5 1	6	6	5	6	6	6	
degeneration/necrosis of tubular epithelium	6	6	6	6	6	6	5	6	6	4 2	
eosinophilic granules in tubular epithelium	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	
tubular dilatation	6	3 3	6	6	6	1 5	2 3	6	4 2	6	
urinary cast	6	1 5	6	6	6	6	5	6	6	6	
interstitial cell infiltration	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	
Liver											
atrophy of hepatic cords	6	6	6	6	6	6	1 4	3 3	6	4 2	
Bone marrow											
decreased number of hematopoietic cells	6	6	6	6	6	6	2 3	3 3	2 4	5 1	
decreased number of erythroblast	6	6	6	2 4	6	6	5	6	6	6	
Duodenum											
mucosal atrophy	6	1 4 1	6	6	2 4	1 5	1 4	3 3	2 4	4 2	
increased number of epithelial necrosis	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	
Ileum											
mucosal atrophy	6	5 1	6	6	4 2	6	5	6	6	6	
increased number of epithelial necrosis	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	

Grade, 0: No remarkable changes, 1: Slight, 2: Mild, 3: Moderate, 4: Severe, ① Control, ② CDDP 1.0, ③ ABK 80, ④ VCM 200, ⑤ CDDP 1.0 + ABK 80, ⑥ CDDP 1.0 + VCM 200, ⑦ CDDP 1.0 + ABK 80 + FOM 80, ⑧ CDDP 1.0 + ABK 80 + FOM 320, ⑨ CDDP 1.0 + VCM 200 + FOM 80, ⑩ CDDP 1.0 + VCM 200 + FOM 320 (mg/kg)

There were no pathologic changes in the testes.

CDDP: cisplatin, ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomycin

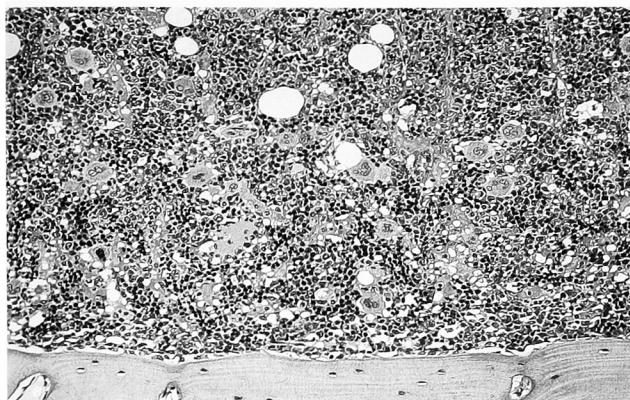


Fig. 1. Normal bone marrow tissue of a male rat (No. 3) treated intravenously with saline for 7 days as a control. (HE stain  $\times 124$ )

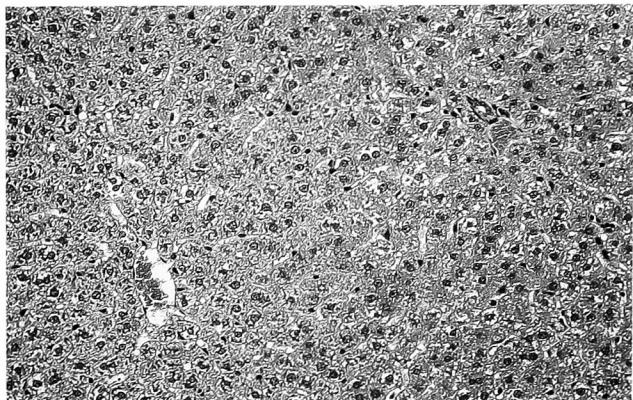


Fig. 4. The liver of a male rat (No. 2) treated intravenously with saline for 7 days as a control. (HE stain  $\times 124$ )

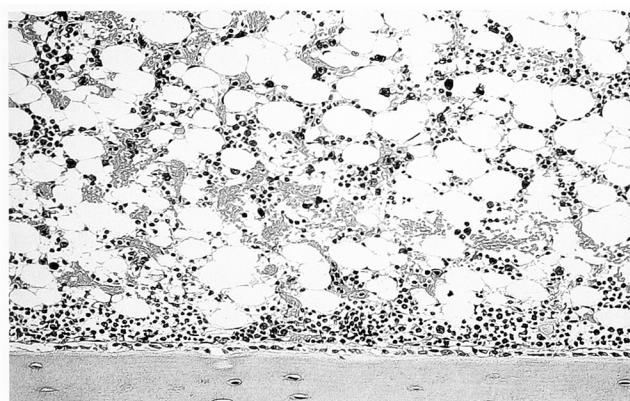


Fig. 2. The bone marrow of a male rat (No. 31) treated intravenously with cisplatin (1 mg/kg) and vancomycin (200 mg/kg) for 7 days. Note decreased number of hematopoietic cells (grade ++). (HE stain  $\times 124$ )

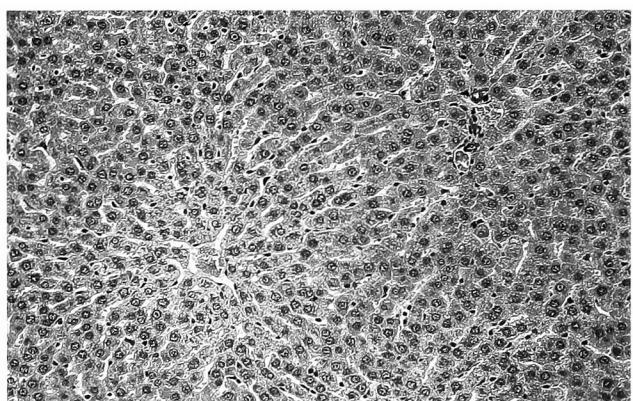


Fig. 5. The liver of a male rat (No. 32) treated intravenously with cisplatin (1 mg/kg) and vancomycin (200 mg/kg) for 7 days. Note atrophy of hepatic cords (grade +). (HE stain  $\times 124$ )

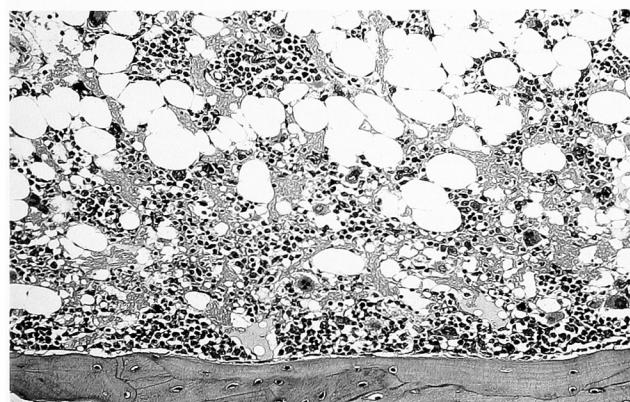


Fig. 3. The bone marrow of a male rat (No. 71) treated intravenously with cisplatin (1 mg/kg), vancomycin (200 mg/kg) and fosfomycin (320 mg/kg) for 7 days. Note decreased number of hematopoietic cells (grade +). (HE stain  $\times 124$ )

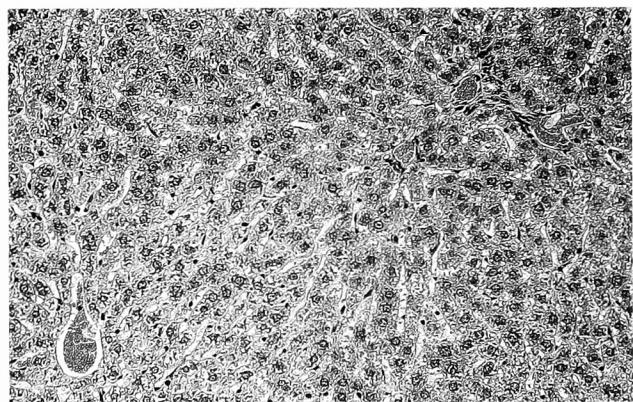


Fig. 6. The liver of a male rat (No. 67) treated intravenously with cisplatin (1 mg/kg), vancomycin (200 mg/kg) and fosfomycin (320 mg/kg) for 7 days. The tissue appears normal. (HE stain  $\times 124$ )

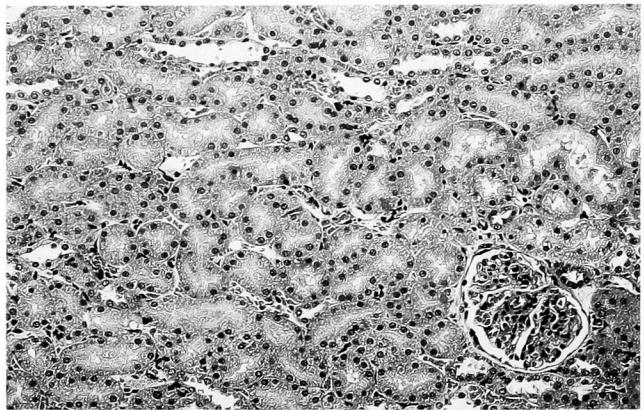


Fig. 7. The kidneys of a male rat (No. 3) treated intravenously with saline for 7 days as a control. (HE stain  $\times 124$ )

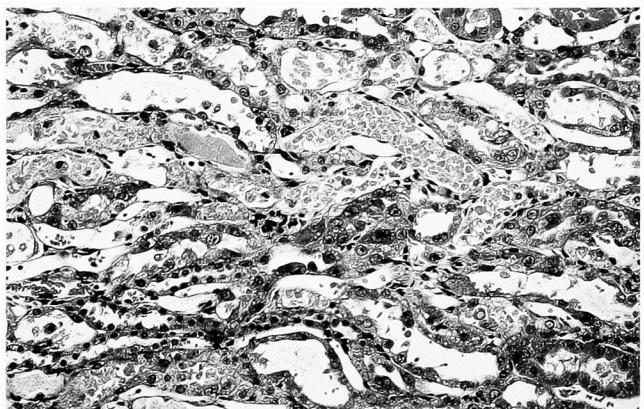


Fig. 8. The kidneys of a male rat (No. 31) treated intravenously with cisplatin (1 mg/kg) and vancomycin (200 mg/kg) for 7 days. Note degeneration, necrosis (grade++) and basophilic change (grade+) of tubular epithelium. Tubular dilatation (grade++) and urinary cast (grade+) are also noted. (HE stain  $\times 124$ )

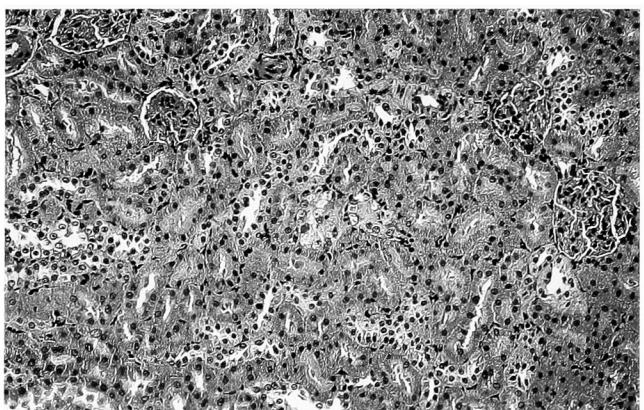


Fig. 9. The kidneys of a male rat (No. 68) treated intravenously with cisplatin (1 mg/kg), vancomycin (200 mg/kg) and fosfomycin (320 mg/kg) for 7 days. The tissue appears normal. (HE stain  $\times 124$ )

器粘膜を障害した。これらの臓器障害に対応して BUN, Cre および腎臓相対重量の増加, GOT の上昇と肝臓重量の低下, WBC と Platelet の減少, RBC, Hb および Ht の赤血球関連項目の増加もしくは上昇および摂餌・摂水量と体重ならびに ALP, TP および TG の顕著な低下もしくは減少,さらには精巣の絶対重量の減少と相対重量の増加を招来させた。また, VCM は腎臓の組織を障害するとともに骨髄組織に影響をおよぼし, BUN, Cre および腎臓重量ならびに WBC と Platelet の増加, 体重の増加抑制, 摂餌量および TG の減少などを招来させた。一方, ABK は腎臓組織を障害しその相対重量を増加させたが, 一般観察および血液検査の結果には特記するほどの変化をおよぼさなかった。これらの知見から抗癌薬と抗菌薬の各単剤投与時にみられる毒性の強さは, CDDP 1 mg/kg > VCM 200 mg/kg > ABK 80 mg/kg の順であり, それらの臨床用量, CDDP 1 mg/kg, VCM 40 mg/kg および ABK 4 mg/kg を考慮すると ABK の毒性は他 2 剤に比較し著しく弱いと判断される。

また, CDDP と抗菌薬の併用時には CDDP 群にみられた尿細管上皮細胞の変性・壊死, 尿細管の拡張, 管腔内の円柱, 腎臓相対重量と BUN, Cre, GOT, 赤血球関連項目, ALP および精巣絶対重量の変化はいずれも強く発現した。さらに, CDDP 群にはみられなかつた腎臓の褪色, GPT の上昇および T-Chol の減少, 加えて CDDP と ABK 併用時には脾臓の萎縮, CDDP と VCM 併用時には腎臓表面の顆粒状変化もみられた。抗癌薬と抗菌薬の併用時における尿細管の拡張, 腎臓の相対重量と BUN, Cre の増加, 赤血球関連項目の増加または上昇および ALP の低下は, CDDP と VCM の併用時において特に強く発現した。これらの事実から CDDP の毒性は抗癌薬と併用しても質的には変化しないと考えられるが, その強度は増強すると判断され, 特に CDDP と VCM の併用時における腎毒性は著しく, 臨床適用には一考を要する。

このような CDDP の毒性は抗癌薬と併用すると増強するとの報告は他にもみられ<sup>3~10)</sup>, 毒性の標的臓器が同一の薬剤は併用すべきではないと考えられる。しかしながら, CDDP と抗菌薬を併用せざるを得ない場合も生じるので, 併用時の毒性は FOM により軽減し得るのかについても検討した。FOM は臨床用量の 80 mg/kg から抗癌薬と抗菌薬の併用時における肝臓, 腎臓, 骨髄および消化器の組織障害を用量に比例して軽減し, 320 mg/kg の用量においては CDDP と VCM の併用時にみられる肝臓および腎臓組織の障害をほとんど消退させた。これらの組織障害の軽減とともに FOM は 80 mg/kg の用量から抗癌薬と抗菌薬の併用時における Platelet の減少, GOT の上昇, BUN と Cre の増加および腎臓の褪色を用量に比例して軽減した。さらに,

ABK との併用時における GPT の上昇、VCM との併用時における体重と摂餌量の減少、赤血球関連項目の増加もしくは上昇、ALP の低下、腎臓の表面顆粒状と相対重量の増加および精巣絶対重量の減少についても用量に比例して軽減した。加えて、320 mg/kg の用量においては ABK との併用時における体重、摂餌量、赤血球関連項目、ALP、肝臓重量、腎臓絶対重量および精巣相対重量、VCM との併用時における GPT と肝臓絶対重量の所見についても軽減した。

薬物起因性の毒性を FOM が軽減するとの検討は、1978 年に報告された Morin らによるラットの腎ライソゾームにアミノ酸糖体系抗生物質 (AGs) を作用させた際にみられるライソゾームからの酵素逸脱が、FOM を併用することによって抑制される<sup>15)</sup>との報告から開始されたように見受けられる。次いで 1979 年に Schinetti らは FOM は化合物 48/80 によるラット肥満細胞における脱颗粒を C-AMP を上昇させて抑制するとともに同化合物によるモルモット肺動脈からのヒスタミン遊離を抑制する非ステロイド系の抗炎症剤に類似する作用を有する<sup>21)</sup>ことを報告した。これらの後に AGs や CDDP などによる腎毒性や聴覚器毒性の軽減およびグリコペプタイド系抗腫瘍薬や免疫抑制薬シクロスボリンなどによる毒性の軽減、さらには AGs とグリコペプタイド系抗腫瘍薬の併用時における腎毒性の軽減など多くの研究成果が発表されている<sup>22)</sup>。しかしながら、今回のような抗腫瘍 CDDP と MRSA 治療薬 ABK または VCM との併用時における毒性の軽減に関する報告はいまだみられていない。

これらの FOM による薬剤に起因した毒性の軽減機序としては、前記した Morin らのライソゾーム膜の保護と Schimetti らの抗炎症作用、抗腫瘍または CDDP の腎臓内への蓄積抑制などによると考えられていた<sup>13,18~20)</sup>。これらに加え近年 FOM は単球におけるサイトカインやケモカインの産生修飾、マクロファージにおける一酸化窒素の産生抑制および炎症性メディエーターとその調節物質との間のインバランスを是正するなどにより抗炎症的に働いている<sup>23~26)</sup>ことも判明した。したがって、FOM は従来の機序とこれらの機序との複合により薬剤による毒性を軽減していると考えられる。

以上から CDDP と ABK や VCM との併用はなるべく避けるべきで、併用せざるを得ない場合には CDDP の毒性を増強させる度合の弱い ABK を用い、さらに FOM を併用すると安全性はより高まると結論された。

## 文 献

- 1) 林 泉: 1. 序論 感染症をスーパーバイズする全身管理チームの役割。日化療会誌 43: 877~878, 1995
- 2) 峠 哲哉: 一疾患別問題点—4. 消化器 胃癌と感染症。日化療会誌 43: 879~880, 1995
- 3) Gonzalez-Vitale J C, Hayes D M, Cvitkovic E, Sternberg S S: Acute renal failure after cis-dichlorodiammineplatinum (II) and gentamicin-cephalothin therapies. Cancer Treat. Rep. 62: 693~698, 1978
- 4) Salem P A, Jabbour K W, Khalil M F: Severe nephrotoxicity: a probable complication of cis-dichlorodiammineplatinum (II) and cephalothin-gentamicin therapy. Oncology 39: 31~32, 1982
- 5) Nonclercq D, Toubeau G, Tulkens P, Heuson-Stiennon J A, Laurent G: Renal tissue injury and proliferative response after successive treatments with anticancer platinum derivatives and tobramycin. Virchows Archiv B cell Pathol. 59: 143~158, 1990
- 6) Engineer M S, Bodey G P, Newman R A, Dah-Hsi W H: Effect of cisplatin induced nephrotoxicity on gentamicin pharmacokinetics in rats. Drug Metabolism and Disposition 15: 329~333, 1987
- 7) Jongejan H T M, Provoost A P, Molenaar J C: Potentiated nephrotoxicity of cisplatin when combined with amikacin comparing young and adult rats. Pediatr Nephrol 31: 290~295, 1989
- 8) Dentino M, Luft F C, Yum M N, Williams S D, Einhorn L H: Longterm effect of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function and structure in man. Cancer 41: 1274~1281, 1978
- 9) Haas A, Anderson L, Lad T: The influence of aminoglycosides on the nephrotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum in cancer patients. J. Infect. Dis. 147: 363, 1983
- 10) Schweitzer V G, Hawkinz J E, Lilly D J, Litterst C J, Abrams G, Davis J A, Christy M: Ototoxic and nephrotoxic effects of combined treatment with cis-diamminedichloroplatinum and kanamycin in the guinea pig. Otolaryngol. Head Neck Surg. 92: 38~49, 1984
- 11) Cooper B W, Creger R J, Soegiarso W, Mackay W L, Lazarus H M: Renal dysfunction during high-dose cisplatin therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Effect of aminoglycoside therapy. Am. J. Med. 94: 497~504, 1993
- 12) Inouye S, Niizato T, Takeda U, Koeda T: Protective effect of fosfomycin on the experimental nephrotoxicity induced by dibekacine. J. Pharm. Dyn. 5: 659~669, 1982
- 13) Inouye S, Niizato T, Komiya I, Yuda Y, Yamada Y: Mode of protective action of fosfomycin against dibekacine-induced nephrotoxicity in the dehydrated rats. J. Pharm. Dyn. 5: 941~950, 1982
- 14) 暮部 勝, 新里鉄太郎, 三田美智子, 佐々木斎, 早坂弘康: Cisplatin の腎毒性に対する Fosfomycin の予防効果。Jap. J. Antibiot. 38: 62~68, 1985
- 15) Morin J P, Bendirdjian J P, Fillastre J P, Vaillant R: Interference of fosfomycin with lysosomal membrane integrity of rat kidney cells. Drugs Exp. Clin. Res. 4: 63~66, 1978
- 16) 大谷 巍, 大槻好正, 相川 通, 佐藤洋子, 安齊友博, 大内 仁, 斎藤武郎: Cisplatin の毒性に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的研究。癌と化学療法 11: 2400~2407, 1984
- 17) Schweitzer V G, Dolan D F, Abrams G E, Davidson

- T, Snyder R: Amelioration of cisplatin-induced ototoxicity by fosfomycin. *Laryngoscope* 96: 948~958, 1986
- 18) 新里鉄太郎, 大西正敏, 西山省二, 浅岡宏康, 斎藤篤: Arbekacin と Vancomycin の腎毒性に関する基礎的検討。 *Jap. J. Antibiot.* 47: 664~675, 1994
- 19) Marre R, Schulz E, Graefe H, Sack K: Teicoplanin: renal tolerance and pharmacokinetics in rat. *J. Antimicrob. Chemother.* 20: 697~704, 1987
- 20) 安斎有博: Cisplatin の副作用に対する fosfomycin の軽減効果に関する実験的臨床的検討。 *耳鼻臨床* 補 10: 1~24, 1987
- 21) Schinitti M L, Greco R, Givannini L, Bertelli A: In vitro effects of phosphomycin on intracellular cyclic nucleotides and histamine release. *Drug Exptl. Clin. Res.* 5: 363~365, 1979
- 22) 斎藤 篤: 化学療法剤の副作用に関する検討。 ホスホマイシンー新たなる展開 (清水喜八郎監修, 泉 孝英, 橋本 一, 林 泉編) P. 142~148, 臨床医薬研究協会, 東京, 1995
- 23) 森川景子: ヒト B リンパ球, 单球に対する作用。ホスホマイシンー新たなる展開 (清水喜八郎監修, 泉 孝英, 橋本 一, 林 泉編) P. 159~164, 臨床医薬研究協会, 東京, 1995
- 24) 森川景子, 渡部宏臣, 荒明美奈子, 鳥井郁子, 森川茂: Fosfomycin のヒト单球による chemokine 産生能に及ぼす影響。 *日化療会誌* 43: 992~993, 1995
- 25) 山本彰彦, 小林 香, 渡部宏臣: ホスホマイシンの一酸化窒素産生抑制作用。 *日化療会誌* 43: 993~994, 1995
- 26) 三國谷雄, 長井苑子, 泉 孝英: サイコドーシス症例肺胞マクロファージの IL-1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) 遺伝子発現, タンパク質産生に及ぼすホスホマイシンの影響。 *日化療会誌* 43: 993, 1995

## Toxicity of combined administration of anti-cancer drugs and antibiotics

Tetsutaro Niizato<sup>1)</sup>, Chiharu Yoshida<sup>1)</sup>, Yoko Shoji<sup>1)</sup> and Atushi Saito<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Pharmaceutical Research Center, 760 Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Japan

<sup>2)</sup>Department of General Internal Medicine, Kashiwa Hospital of Tokyo Jikeikai Medical School

Cisplatin (CDDP), an anti-cancer drug, and arbekacin (ABK) and vancomycin (VCM) which are approved antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were administrated individually or in combination to compare toxicity. Fosfomycin (FOM) was also included to estimate the effect of this drug in preventing toxicity. Doses of each drugs were set up as follows: 1 mg/kg of CDDP, 80 mg/kg of ABK, 200 mg/kg of VCM, 80 mg or 320 mg/kg of FOM, and were administered to rats intravenously for 7 days. In the monotherapy, treatment with CDDP resulted in toxicity in the liver, bone marrow, kidney and digestive mucosa. VCM treatment was followed by toxicity in the kidney and bone marrow, and treatment with ABK produced toxicity in the kidney. ABK treatment resulted in the lowest levels of nephrotoxicity. The nephrotoxic effects of CDDP treatment were significantly potentiated with combine administration of VCM. The toxic effects that developed following combined administration of the anti-cancer drug and antibiotics were remarkably alleviated by concurrent treatment with FOM. On the basis of these findings, we conclude that concurrent use of CDDP and antibiotics (anti MRSA) should be avoided as far as possible. Where the combined of there drugs in unavoidable, ABK should be the antibiotic of choice. Furthermore, ABK treatment combined with FOM may result in reduced the toxicity.