

Ciclosporin の腎毒性に関する研究

第2報 : Ciclosporin および Sulfamethoxazole-Trimethoprim
合剤併用投与によるラットの腎毒性について

滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 友吉唯夫教授)

朴 勺, 友 吉 唯 夫

滋賀医科大学医学部小児科学教室 (主任 : 島田司巳教授)

野 村 康 之

滋賀医科大学医学部附属病院検査部 (主任 : 越智幸男教授)

岡 部 英 俊

STUDIES ON NEPHROTOXICITY OF CICLOSPORIN

II. NEPHROTOXICITY IN RATS RECEIVING CICLOSPORIN AND SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM

Kyun PAK and Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science
(Director : Prof. T. Tomoyoshi)*

Yasuyuki NOMURA

*From the Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science
(Director : Prof. M. Shimada)*

Hidetoshi OKABE

*From the Department of Laboratory Medicine, Shiga University of Medical Science
(Director : Prof. Y. Ochi)*

A ciclosporin (CS) has a serious nephrotoxic effect which is synergistic with sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) on renal allograft recipients. The effects of CS and ST on renal function and structure, were examined biochemically and morphologically in rats. Male Wistar rats each weighing 250 g were given various dose regimens (CS 50 mg/kg+ST 600 mg/kg, CS 25 mg/kg+ST 600 mg/kg, CS 10 mg/kg+ST 600 mg/kg) orally for 21 days, and were killed and examined on the 22nd day. Blood urea nitrogen (BUN), serum and urinary creatinine, and urinary N-acetyl-s-D-glucosaminidase (NAG) were measured before administration and on the 7th, 14th and 21st day after administration. The serum levels of CS, sulfamethoxazole (SMX) and trimethoprim (TMP) were measured on the 21st day after administration. Kidneys were examined by light and electron microscopy. All rats that had received 50 mg/kg CS and 600 mg/kg ST died within 9 days after a severe loss in body weight. Rats that had received 25 mg/kg CS and 600 mg/kg ST had lost weight. A high dose CS and ST caused a significant elevation of BUN. The level of serum creatinine was significantly elevated only in rats that had received 25 mg/kg CS and 600 mg/kg ST. Decrease in creatinine clearance was not significant and the urinary NAG activity was not altered significantly during the experimental course. Morphological alterations were confined to the proximal tubuli and they consisted of PAS positive globules, loss of nuclei, tubular cell vacuolation and increased number of lysosomes. However, these alterations were mild and not related to the dose of CS and ST.

In conclusion, nephrotoxic effects of CS and ST on rats were expressed as elevation of BUN and serum creatinine and descent of creatinine clearance. However, these alterations were not significant in rats receiving only CS. Morphological changes were also similar to those of rats

receiving only CS.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1723~1731, 1988)

Key words: Ciclosporin, Sulfamethoxazole-trimethoprim, Nephrotoxicity, Synergistic effects

緒 言

Ciclosporin (CS) の強力な免疫抑制作用により、腎移植の成績は飛躍的に向上しているが、一方では腎毒性も強く、臨床的には拒絶反応と腎毒性の鑑別は重要な問題となってくる。また CS そのものによる腎毒性のほかに、CS と他の薬剤との併用投与による相互作用にも留意すべきであり、併用投与により血清 CS 濃度を低下させたり¹⁻³⁾、また逆に上昇させたり⁴⁻⁷⁾、そして CS の腎毒性を増強させる⁸⁻¹⁴⁾ ことも報告されている。CS 投与ラットにおける腎毒性については第1報として報告したが¹⁵⁾、今回、ラットに CS と ST 合剤を併用投与し、腎毒性の増強効果について CS の投与量との関係を経時的に検討するとともに、病理組織学的所見についても検討したので報告する。

方 法

実験動物は8週齢、体重 250 g 前後の雄性 Wistar 系ラット SPF (specific pathogen free) を用いた。CS 溶液 (100 mg/ml) は olive oil にて希釈し、ST 合剤は 1 g 中に sulfamethoxazole (SMX) 400 mg と trimethoprim (TMP) 80 mg を含む合剤で、5% arabic gum 溶液で溶解し 1.5 ml で 600 mg/kg 投与となるよう調整した。

実験群は CS 10 mg/kg と ST 合剤 600 mg/kg の併用投与群 (CS-ST10 群)、CS 25 mg/kg と ST 合剤 600 mg/kg の併用投与群 (CS-ST 25群)、CS 50 mg/kg と ST 合剤 600 mg/kg の併用投与群 (CS-ST 50群)、ST 合剤 600 mg/kg 投与群 (ST 群)、5% arabic gum 投与群 (G群)、それに olive oil と 5% arabic gum の併用投与群 (LG 群) とした。1 群あたり 10 匹とし、1 日 1 回胃管にて連日経口投与し、投与期間は21日とした。

ラットは実験開始5日前より実験終了まで代謝ケージにて飼育し、飼料と水は ad libitum に与えた。投与開始直前、投与開始後7日目、14日目にエーテル麻酔下に心臓穿刺にて 1.5 ml 採血し、投与開始後21日目には同様に 5 ml 採血してすぐ屠殺し、腎臓を摘出して光顕的に組織学的検討を行った。また、採血ごと前日から採血直前までの24時間の採尿を行った。

血清および尿中 creatinine、血清尿素窒素 (BUN)

はオートアナライザー (オリンパス ACA8000) にて測定した。尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) はシオノギキットにて測定した。また屠殺時、CS 投与群においては血清 CS 濃度を RIA 法で測定し、ST 合剤投与群においては血清の SMX と TMP の濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法にて測定した。

摘出腎組織は光学顕微鏡にて hematoxylin と eosin (H.E.) 染色と periodic acid Schiff (PAS) 染色を用いて観察し、電子顕微鏡にても検討した。ただし、CS の毒性または採血時の手技上の問題で途中で死亡したものについては組織学的検討を行っていない。

統計処理は Student's t 検定によった。

結 果

1. 体重の変化 (Fig. 1)

各群の平均体重増加率を Fig. 1 に示すが、実験途中での死亡例もあわせて平均した。CS-ST 50群においては、著明な体重減少がみられ、採血時の手技的な問題で死亡した3例を除く7例は投与開始後9日以内に死亡した。CS-ST25 群においては投与に従い体重減少がみられ、平均体重減少は5日目が最大であり、投与開始前に比して7.9%であったが、次第に回復し、21日間投与後の体重は6.1%の増加をみた。CS-ST10 群においては投与3日目より体重増加を認めるようになり、LG 群より体重増加は多かった。また ST 群では、G群と9日目までは同様な増加傾向を示したが、最終的には ST 群が13.3%の増加であったのにくらべ、G群では33.2%の増加を認めた。

2. 血清尿素窒素 (BUN) の変動 (Table 1)

CS 投与前の BUN は 22.90 ± 5.53 ($n=60$, mean $\pm$ S.D.) であった。CS-ST50 群においては全例が投与後9日目までに死亡し、7日目の検査が行えた4匹についての BUN は 53.25 ± 9.00 mg/dl と有意な上昇をみた ($p<0.05$)。CS-ST25 群においては BUN の平均値は投与後7日、14日、21日に上昇していたが、21日目にのみ有意な上昇をみた ($p<0.05$)。CS-ST10 群においては投与後7日目、14日目そして21日目において有意な上昇がみられた ($p<0.01$)。

ST, LG および G の各群において、BUN の有意な変動はみられなかった。

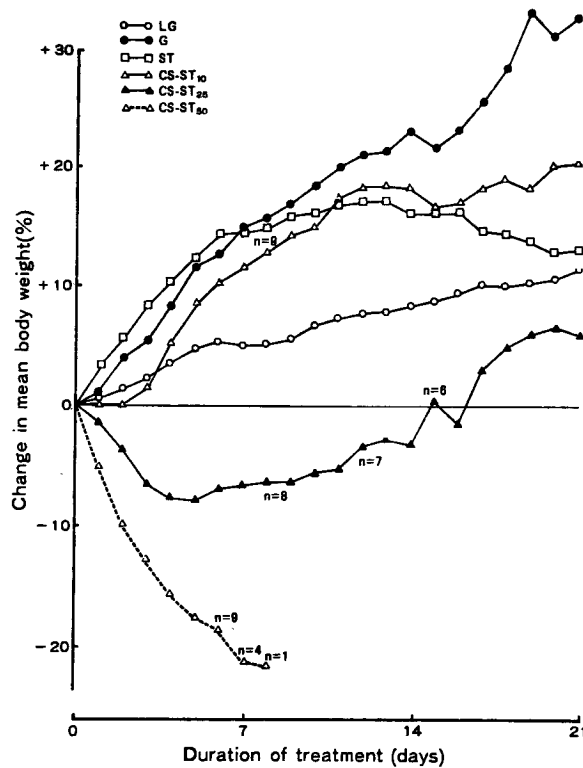


Fig. 1. Body weight change in control and treated rats.

Table 1. Effects of ciclosporin on blood urea nitrogen (BUN, mg/dl)

group	pretreatment (n)	post-treatment		
		7 days (n)	14 days (n)	21 days (n)
CS-ST ₅₀	25.70 ± 6.33 (10)	53.25 ± 9.00 ** (4)	—	—
CS-ST ₂₅	26.22 ± 2.54 (10)	50.70 ± 34.52 (10)	31.71 ± 15.93 (7)	35.33 ± 5.32 ** (6)
CS-ST ₁₀	13.30 ± 2.71 (10)	27.10 ± 2.33 * (10)	29.20 ± 2.39 * (10)	28.40 ± 2.59 * (10)
ST	24.00 ± 2.58 (10)	24.30 ± 1.89 (10)	24.22 ± 3.42 (9)	23.67 ± 5.15 (9)
LG	24.00 ± 2.58 (10)	26.50 ± 1.84 (10)	24.90 ± 1.66 (10)	25.10 ± 3.87 (10)
G	23.60 ± 2.00 (10)	24.60 ± 1.35 (10)	22.80 ± 1.75 (10)	24.10 ± 2.33 (10)

Results are expressed as the mean ± s.d.

 All results are compared to pretreatment levels
using Student's t-test

* P < 0.01; ** P < 0.05

Table 2. Effects of ciclosporin on serum creatinine (mg/dl)

group	pretreatment (n)	post-treatment		
		7 days (n)	14 days (n)	21 days (n)
CS-ST ₅₀	0.76±0.12 (10)	0.78±0.15 (4)	—	—
CS-ST ₂₅	0.65±0.05 (10)	0.91±0.21 ** (10)	0.86±0.21 ** (7)	0.83±0.08 * (6)
CS-ST ₁₀	0.70±0.08 (10)	0.64±0.05 * (10)	0.65±0.07 * (10)	0.81±0.13 (10)
ST	0.67±0.05 (10)	0.70±0.07 (10)	0.63±0.05 (9)	0.68±0.04 (9)
LG	0.84±0.05 (10)	0.68±0.08 (10)	0.71±0.12 (10)	0.83±0.21 (10)
G	0.64±0.07 (10)	0.67±0.08 (10)	0.56±0.10 (10)	0.72±0.09 (10)

Results are expressed as the mean±s.d.
 All results are compared to pretreatment levels
 using Student's t-test.
 * P<0.01; ** P<0.05

Table 3. Effects of ciclosporin on creatinine clearance (mg/hr)

group	pretreatment (n)	post-treatment		
		7 days (n)	14 days (n)	21 days (n)
CS-ST ₅₀	45.96±9.60 (10)	20.66±9.53 * (4)	—	—
CS-ST ₂₅	40.69±8.12 (10)	29.71±11.56 ** (10)	29.83±12.28 (7)	35.52±3.83 (6)
CS-ST ₁₀	41.61±5.13 (10)	40.89±5.15 (10)	41.86±7.66 (10)	41.64±8.86 (10)
ST	47.92±7.62 (10)	49.69±11.93 (10)	56.85±7.04 (9)	42.71±9.87 (9)
LG	40.11±8.22 (10)	44.82±9.66 (10)	42.03±8.55 (10)	40.54±9.10 (10)
G	40.43±3.29 (10)	47.77±6.95 ** (10)	61.89±13.49 * (10)	50.59±7.99 ** (10)

Results are expressed as the mean±s.d.
 All results are compared to pretreatment levels
 using Student's t-test
 * P<0.01; ** P<0.05

3. 血清 creatinine の変動 (Table 2)

投与前の血清 creatinine は 0.71 ± 0.10 ($n=60$, mean±S.D.) であった。CS-ST25 群において投与後7日と14日 ($p<0.05$), それに21日 ($p<0.01$) のす

べての時点で有意に上昇していた。ところが CS-ST 10群においては, 投与後7日と14日では血清 creatinine は有意に低下しており ($p<0.01$), 投与後21日の血清 creatinine は 0.81 ± 0.13 mg/dl と投与前に

Table 4. Effects of ciclosporin on urine-NAG index (U/g creatinine)

group	pretreatment (n)	post-treatment		
		7 days (n)	14 days (n)	21 days (n)
CS-ST ₅₀	40.57 ± 4.64 (10)	155.15 ± 76.88 (4)	—	—
CS-ST ₂₅	41.89 ± 8.51 (10)	58.08 ± 21.02 (10)	40.75 ± 11.61 (7)	40.55 ± 6.61 (6)
CS-ST ₁₀	40.38 ± 4.87 (10)	51.96 ± 6.74* (10)	34.07 ± 3.98** (10)	37.35 ± 6.06 (10)
ST	33.69 ± 5.09 (10)	35.36 ± 3.36 (10)	32.69 ± 6.05 (9)	37.42 ± 6.11 (9)
LG	32.16 ± 5.30 (10)	32.08 ± 11.57 (10)	32.71 ± 6.19 (10)	27.03 ± 9.44 (10)
G	46.55 ± 7.21 (10)	50.72 ± 6.40 (10)	44.64 ± 6.19 (10)	38.11 ± 13.22 (10)

Results are expressed as the mean ± s.d.

All results are compared to pretreatment levels
using Student's t-test

* P < 0.01; ** P < 0.05

くらべ上昇していたが、投与前値との間には有意差はみられなかった。ST, LG およびG群においては有意な変動はみられなかった。

4. Creatinine clearance (Ccr) の変動 (Table 3)

投与前の Ccr は 42.46 ± 7.15 ml/hr ($n=60$, mean $\pm$ S.D.) であった。CS-ST50 群においては投与後7日に Ccr の有意な低下をみた ($p < 0.01$)。CS-ST25 群においては投与後7, 14, 21日の Ccr の低下をみるが、投与前値との間に有意差がみられたのは投与後7日の Ccr であった ($p < 0.05$)。CS-ST10 においては Ccr の有意な変動はみられなかった。また, ST, LG 群においても Ccr の有意な変動はみられなかったが4 G群において投与後7日と21日 ($p < 0.05$) および14日 ($p < 0.01$) に有意な上昇を認めた。

5. 尿中 NAG 活性の変動 (Table 4)

尿中 NAG 活性は尿量により変動するため, creatinine 1 g 当たりの NAG 活性 (NAG index) に換算して比較した。投与前の NAG index は 39.21 ± 7.65 U/g creatinine ($n=60$, mean $\pm$ S.D.) であった。CS-ST50 および CS-ST25 群において有意の変動はみられず, CS-ST10 群においては投与7日には有意な上昇がみられるものの ($p < 0.01$)、14日には有意の低下がみられた ($p < 0.05$)。ST 群, LG 群およびG群においては有意な変動を認めなかった。

6. 血清 ciclosporin 濃度の比較

CS を21日間投与終了後24時間の血清 CS 濃度をRIA 法にて測定したが, CS-ST50 群は全例9日目までに死亡したため測定していない。CS-ST25 および CS-ST10 群の CS 血清濃度はそれぞれ 217 ± 80 ng/ml ($n=6$, mean $\pm$ S.D.), 108 ± 40 ng/ml ($n=10$, mean $\pm$ S.D.) であり, dose dependent な傾向がみられた。

7. 血清 sulfamethoxazole と trimethoprim の濃度

ST 合剤を21日間投与終了後24時間の血清 sulfamethoxazole (SMX) と trimethoprim (TMP) の濃度を HPLC 法で測定した。ただし, ST 群の TMP は当初 bioassay 法で測定したため検出できなかった。CS-ST25 群において SMX は 429.50 ± 147.25 μ g/ml ($n=6$, mean $\pm$ S.D.), TMP は 1.57 ± 0.88 μ g/ml ($n=6$, mean $\pm$ S.D.) であり, CS-ST10 群において SMX は 135.59 ± 40.61 μ g/ml ($n=10$, mean $\pm$ S.D.) であったが, TMP は最高値は 0.40 μ g/ml であり5例は 0.30 μ g/ml 以下であった。ST 群の SMX は 207.42 ± 182.25 μ g/ml ($n=9$, mean $\pm$ S.D.) で, SMX の血清濃度についてみると CS-ST25 群は ST 群に比較して有意に高かった ($p < 0.05$) が, CS-ST10 群と ST 群との間に有意差はみられなかった。

8. 腎組織病理所見

光顕的にも電顕的にも対照群では糸球体、尿細管とも明らかな変化を認めなかった。しかし、併用投与群では近位尿細管上皮細胞の刷子縁の消失、胞体の腫大、淡明化と著しい PAS 陽性顆粒の増加を認め、一部の上皮細胞では核の消失も認められた (Fig. 2)。しかし、炎症反応はほとんどみられず、また、糸球体の変化は認めなかった。これらの変化は基本的には CS 単独投与群のそれと同様であったが、併用投与群ではこれに加えて皮髄境界部尿細管内に好塩基性かつ PAS 陽性の円柱を認めることが多く、またこの円柱と同様の構造物は、一部尿細管上皮細胞内に inclusion body として認められた (Fig. 3)。このような所見はほぼ皮髄境界部に限局し、他の領域ではみられなかった。

電顕像では主として近位尿細管上皮細胞に lysosome の増加を認めたが、vacuolation はわずかにみられるのみであり (Fig. 4, 5), myeloid body は明らかではなかった。

考 察

CS の腎毒性に関する報告は多いものの、腎毒性の機構に関する報告は少なく、しかも未だ決定的な説はない。腎内血行動態への直接的な作用を仲介するという報告はある¹⁶⁻¹⁸⁾が、毒性を形態学的に確認できるか否かは議論の余地がある。また CS は水溶性に乏しいため、単に尿細管に沈着する¹⁹⁾とか、腎流血中から吸収されて直接近位尿細管上皮細胞を障害する^{20,21)}とも考えられている。CS の腎毒性が病態生理学的に十分解明できないのは、実験動物において CS の腎毒性の実証が困難なためであり²²⁾、ラットでは大量投与により腎毒性を生じるがヒトに比較すると軽度であ

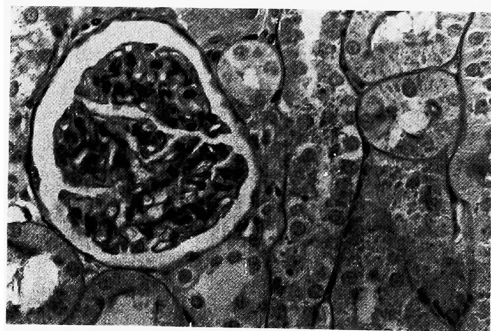


Fig. 2. Numerous PAS positive globules in the proximal tubular epithelium. Loss of nuclei is observed in some epithelium. CS 25 mg/kg+ST 600 mg/kg. PAS×320

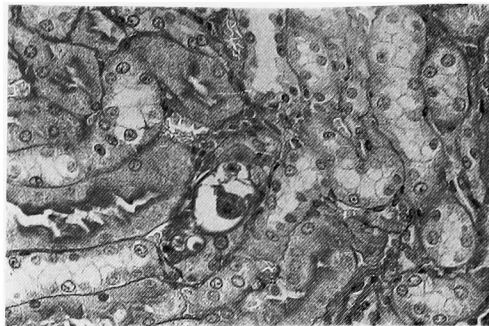


Fig. 3. Cast in the tubuli of cortico-medullary junction. Some of the tubular epithelium contain spherical inclusion bodies which have appearance similar to the casts in the tubular lumen. CS 25 mg/kg+ST 600 mg/kg. PAS×320.

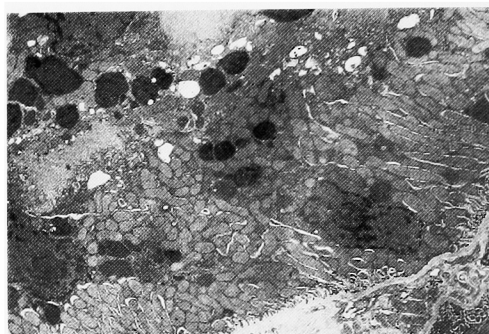


Fig. 4. Electron micrograph. CS 25 mg/kg+ST 600 mg/kg. ×4,500.

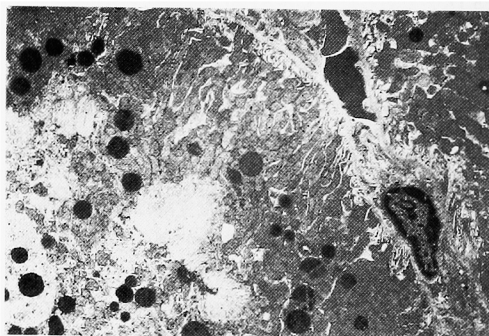


Fig. 5. Electron micrograph. CS 10 mg/kg+ST 600 mg/kg. ×4,500.

り、ラット以外の動物では CS 投与と他の腎毒性因子、たとえば一過性の虚血といったような合併をみた場合にしか一般に腎毒性は明らかにならないと考えられている。

CS の腎毒性を検討するにあたり、CS そのものによる腎毒性と他の因子をも考慮すべきである。併用薬

剤との相互作用についてみると、すでに報告されているものとして、CS の血清濃度を下げるのは phenytoin¹⁾, rifampicin と isoniazide²⁾, それに sulphadimidine と trimethoprim を静脈内投与するとき³⁾であり、CS の腎毒性を増強するもののうち、CS の血清濃度を上げる薬剤として ketoconazole⁴⁻⁶⁾, steroid 剤の大量投与⁷⁾がある。また相乗効果によって腎毒性を増加させる薬剤として amphotericin B^{8,9)}, aminoglycosides¹⁰⁻¹³⁾, trimethoprim¹⁴⁾ それに melphalan⁵⁾がある。

今回、ST 合剤と CS の併用投与による腎毒性の増強効果をみたのであるが、ST 合剤そのものによる腎毒性についてみると、臨床的には腎機能が正常な患者に ST 合剤を投与すると腎機能障害がみられると報告されているが²³⁻²⁶⁾、一方では ST 合剤による腎機能障害はみられないとする報告もあり²⁷⁻²⁹⁾、その腎毒性に関しては一定の見解をみていない。ST 合剤による腎機能障害の機構として、1) TMP は尿細管における creatinine の分泌を障害し、その結果血清 creatinine 値を上昇させ、Ccr を低下させるが、糸球体濾過量には影響しないと考えられ、TMP の投与を中止すれば血清 creatinine 値は5日以内に正常化することが多い²⁴⁾、2) ST 合剤は sulfa 結晶が尿細管に沈着することにより腎機能障害をおこす、3) 間質における薬剤に対する過敏性による interstitial nephritis が腎機能障害の原因であるなどと考えられている³⁰⁾。しかし、ST 合剤による腎毒性の形態学的な所見については、SMX の hypersensitivity による interstitial nephritis の報告がみられるのみであり、ST 合剤の腎毒性の特徴的な所見については明らかにされていない。

ST 合剤の移植腎機能に対する影響についてみると、azathioprine と steroid による免疫抑制剤の場合でも ST 合剤との併用投与により腎毒性がみられるという報告^{23,26,31,32)}もあるが、一方では腎毒性がみられないとする報告^{34,35)}もある。一般的には、この両薬剤による免疫抑制の場合、ST 合剤による腎毒性はまれであると考えるのが妥当のようである^{23,31)}。それでは CS による免疫抑制の場合の ST 合剤の腎毒性はというと、1983年 Thompson ら¹⁴⁾は CS 投与を受けている 56 人の腎移植患者のうち 7 人に TMP または ST 合剤を投与したところ、評価不能の 1 例を除く 6 人に血清 creatinine の上昇をみたが、投与中止により下降したと報告し、CS と TMP の相乗的腎毒性効果を示唆した。われわれも CS と ST 合剤の併用投与により著明な腎機能障害をきたしたが、

ST 合剤を減量することにより腎機能が回復した腎移植の 1 例を経験し報告した³⁵⁾。

実験動物を用いて CS と ST 合剤の併用投与による腎毒性を検討した報告はみられない。今回の実験で ST 合剤の投与量を 600 mg/kg としたのは、ST 合剤の雄性 Wistar 系ラットにおける経口投与時の LD50 は 7,300 mg/kg であり³⁶⁾、比較的大量投与で、なおかつ腎機能障害をきたさない量ということで決めた。また併用投与においても ST 合剤の量を一定にして、CS の投与量のみを変えて検討した。

今回の CS と ST 合剤の併用投与による実験結果と前回報告した CS 単独投与による実験結果¹⁴⁾とを比較してみると、CS-ST 群は著明な体重減少をみ、全例が 9 日以内に死亡したが、CS 50 mg/kg 単独投与群は体重減少が 9 日目まで最大であったが以後徐々に回復をみている。CS 単独投与時における血清 CS 濃度は 25 mg/kg と 10 mg/kg 投与時においてそれぞれ $1,412 \pm 437$ ng/ml と 101 ± 24 ng/ml であったが、CS-ST 25 群と CS-ST10 群においては 217.83 ± 80.57 ng/ml と 108.9 ± 40.45 ng/ml であり、CS-ST25 群においては CS 25 mg/kg 単独投与群の CS 血清濃度の 15% 程度に過ぎなかったし、体重減少も軽度であったことから、体重変化は CS の血清濃度に関係していると考えられる。また、SMX と TMP の血清濃度に関しても CS 投与量が多いと血清濃度が上昇する傾向がみられたが、血清 CS 濃度が ST 合剤との併用で低下する傾向もみられ、両薬剤がラットにおける吸収、代謝、排泄に微妙に影響しあっていると考えられるが、これらに関してはさらに検討すべき課題であると考えている。

腎機能障害であるが血清 creatinine は CS-ST25 群では投与後有意な上昇をみたものの、CS-ST10 群は有意な低下をみている。CS 単独投与群では CS 25 mg/kg および CS 10 mg/kg 投与にても有意な上昇はみられなかった。Ccr に関しては、CS-ST50 群の 7 日目は有意な低下をみたが、CS 50 mg/kg 単独投与群においては同時期に有意な変動はみなかった。CS-ST25 群において 7 日目の Ccr は有意な低下をみたが CS 25 mg/kg 単独投与時には有意な低下がみられなかった。CS-ST10 群における Ccr の変動は CS 10 mg/kg 単独投与群のそれと同様、有意な変動を認めなかった。このように Ccr に関してみると併用投与群においては低下する傾向がみられた。しかし、尿中 NAG 活性についてみると、CS 単独投与群では尿中 NAG index は腎機能障害のよい指標になると考えられたが、CS と ST 合剤併用投与群

においては一定の傾向がみられなかった。

腎の形態学的変化であるが、CS の腎毒性に特異的な組織学的所見はないとされ、実験的にも臨床的にも腎機能低下は尿細管障害によることが明らかにされている。ST 合剤による腎毒性もさきに述べたごとく特徴的な所見は明らかにされていない。本実験における組織所見においても糸球体や血管に病変を認めず、尿細管に著明な形態学的異常を認めた。ただし、単独投与群と併用投与群においてその所見はほぼ同様であり、両群において著明な dose-related な変化はうかがえなかった。

以上のごとく併用投与群において、腎毒性が単独投与群より増強される傾向はみられたものの、その程度は臨床経験から予想したほどではなく、このことは実験方法の問題点、すなわち実験動物の系、性、年齢、CS および ST 合剤の投与方法、投与期間、採血方法などを検討して、CS と ST 合剤による腎毒性増強効果について再検討する必要があると考える。

結 語

Ciclosporin および sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤の併用投与による腎毒性について、ラットを用いて生化学的、形態学的に検討し、次のような結果を得た。腎毒性による腎機能障害は BUN の上昇、血清クレアチニンの上昇それにクレアチニン・クリアランスの低下としてあらわれたが、尿中の N-acetyl- β -D-glucosaminidase 活性の有意な変動はほとんどみられなかった。併用投与群の腎障害は ciclosporin 単独投与群に比べ増強される傾向がみられた。ciclosporin の血清濃度は併用投与時には単独投与時より低下する傾向がみられ、sulfamethoxazole と trimethoprim の血清濃度は併用投与時 ciclosporin の投与量が増えたと高くなる傾向がみられた。腎の組織所見は、病変の主体は尿細管にみられ、近位尿細管上皮細胞の空胞変性と lysosome の増加がみられたが、dose-related な傾向はみられなかった。

本論文の要旨は、第 75 回日本泌尿器科学会総会で発表した。

本研究は文部省科学研究費（課題番号 60570747）によった。

文 献

- 1) Keown PA, Stiller CR, Laupacis AL, Howson W, Coles R, Stawecki M, Kowgler J, Carruthers G, McKenzie N and Sinclair NR: The effects and side effects of ciclosporin: relationship to drug pharmacokinetics. *Transplant Proc* 14: 659-661, 1982
- 2) Langhaff E and Madsen S: Rapid metabolism of ciclosporin and prednisone in kidney transplant patient receiving tuberculous treatment. *Lancet* 2: 1031, 1983
- 3) Wallwork J, McGregor CGA, Wells FC, Cory-Pearce R and English TAH: Cyclosporin and intravenous sulphadimidine and trimethoprim therapy. *Lancet* 1: 366-367, 1983
- 4) Ferguson RM, Sutherland DER, Simmons RL and Najarian JS: Ketoconazole, ciclosporin metabolism, and renal transplantation. *Lancet* 2: 882-883, 1982
- 5) Dieperink H, Kemp E, Leyssac PP, Starklint H, Wanscher M, Nielsen J, Jorgensen KA, Faber V and Flache H: Ketoconazole and ciclosporin A: combined effects on rat renal function and on serum and tissue ciclosporin A concentration. *Clin Nephrol* 25 (suppl): 137-143, 1986
- 6) Morgenstern GR, Powles R, Robinson B and McElwain TJ: Ciclosporin interaction with ketoconazole and melphalan. *Lancet* 2: 1342, 1982
- 7) Bunzendahl H, Wonigeit K, Klempnauer J, Broelsch C and Pichlmayr R: Ciclosporin and steroids: effects on the clinical course after renal allotransplantation. *Transplant Proc* 15: 2531-2534, 1983
- 8) Kennedy MS, Deeg HJ, Siegel M, Crowley JJ, Storb R and Thomas ED: Acute renal toxicity with combined use of amphotericin B and ciclosporin after marrow transplantation. *Transplantation* 35: 211-215, 1983
- 9) Shulman H, Striker G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R and Thomas ED: Nephrotoxicity of ciclosporin A after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 305: 1392-1393, 1981
- 10) Hows JM and Gordon-Smith EC: Nephrotoxicity of ciclosporin A. *Lancet* 2: 876-877, 1981
- 11) Whiting PH, Simpson JG and Thomson A W: Nephrotoxicity of ciclosporin in combination with aminoglycoside and cephalosporin antibiotics. *Transplant Proc* 15: 2702-2705, 1983
- 12) Bennet WM: Comparison of ciclosporin nephrotoxicity with aminoglycoside nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 25 (suppl): 126-129, 1986
- 13) Termeer A, Hoitsma AJ and Koene RAP: Severe nephrotoxicity caused by the combined use of gentamicin and ciclosporin in renal allograft recipients. *Transplantation* 42: 220-221, 1986
- 1) Keown PA, Stiller CR, Laupacis AL, Howson W, Coles R, Stawecki M, Kowgler J, Carruthers G, McKenzie N and Sinclair NR: The effects and side effects of ciclosporin

- 14) Thompson JF, Chalmers DHK, Hunnissett AGW, Wood RFM and Morris PJ: Nephrotoxicity of trimethoprim and cotrimoxazole in renal allograft recipients treated with ciclosporin. *Transplantation* **36**: 204-206, 1983
- 15) 朴 勺, 友吉唯夫, 野村康之, 岡部俊英: Ciclosporin の腎毒性に関する研究. 第1報: ciclosporin 投与ラットにおける腎毒性について. *泌尿紀要* **33**: 1966-1974, 1987
- 16) Mihatsch MJ, Thiel G, Spichtin HP, Oberhozer M, Brunner FP, Harder F, Olivieri V, Bremer R, Ryffel B, Stocklin E, Torhorst J, Gudat F, Zollinger HU and Loertscher R: Morphological findings in kidney transplants after treatment with ciclosporin. *Transplant. Proc* **15**: 2821-2834, 1983
- 17) Ryffel B, Donatsch P, Madorin M, Matter BE, Ruttimann G, Schon H, Stoll R and Wilson J: Toxicological evaluation of ciclosporin A. *Arch Toxicol* **53**: 107-141, 1983
- 18) Siegl H, Ryffel B, Petric R, Shoemaker P, Muller A, Donatsch P and Mihatsch M: Ciclosporin, the renin-angiotensin-aldosterone system, and renal adverse reactions. *Transplant Proc* **15**: 2719-2725, 1983
- 19) Marbet UA, Graf U, Mihatsch MJ, Gratwohl A, Muller W and Thiel G: Renale Nebenwirkungen der Therapie mit Ciclosporin A bei chronischer Polyarthrit und nach Knochenmark-transplantation. *Schweiz Med Wschr* **110**: 2017-2020, 1980
- 20) Klintmalm G, Ringden O and Groth CG: Clinical and laboratory signs in nephrotoxicity and rejection in ciclosporin-treated renal allograft recipients. *Transplant Proc* **15**: 2815-2820, 1983
- 21) 阿曾佳郎, 田島 淳, 鈴木和雄, 大田原佳久, 太田信隆, 畑 昌宏, 塚田 隆: サイクロスポリン投与ラットにおける腎毒性. 生化学的, 形態学的検討. *日泌尿会誌* **76**: 1454-1459, 1985
- 22) Devineni R, McKenzie N, Duplan J, Keown P, Stiller C and Wallace AC: Renal effects of ciclosporin: clinical and experimental observations. *Transplant Proc* **15**: 2695-2698, 1983
- 23) Kalowski S, Nanra RS, Mathew TH and Kincaid-Smith P: Deterioration in renal function in association with co-trimoxazole therapy. *Lancet* **1**: 394-397, 1973
- 24) Berglund F, Killander J and Pompeius R: Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *J Urol* **114**: 802-808, 1975
- 25) Shouval D, Ligumsky M and Ben-Ishay D: Effect of co-trimoxazole on normal creatinine clearance. *Lancet* **1**: 244-245, 1978
- 26) Dijkmans BAC, Van Hooft JP, De Wolff FA and Mattie H: The effect of co-trimoxazole on serum creatinine. *Br J Clin Pharmacol* **12**: 701-703, 1981
- 27) Rosenfeld JB, Najenson T and Grosswater Z: Effect of long-term co-trimoxazole therapy on renal function. *Med J Aust* **2**: 546-548, 1975
- 28) Denneberg T, Ekberg M, Ericson C and Hanson A: Co-trimoxazole in the long-term treatment of pyelonephritis with normal and impaired renal function. *Scand J Infect Dis* **8** (suppl): 61-66, 1976
- 29) Guignard JP, Pippa R and Genton N: Co-trimoxazole and creatinine clearance. *Lancet* **1**: 712, 1978
- 30) Lawson DH and Jick H: Adverse reactions to co-trimoxazole in hospitalized medical patients. *Am J Med Sci* **275**: 53-57, 1978
- 31) Smith EJ, Light CJA, Filo RS and Yum MN: Interstitial nephritis caused by trimethoprim-sulfamethoxazole in renal transplant recipients. *JAMA* **244**: 360-361, 1980
- 32) Nyberg G, Gabel H, Althoff P, Bioark S, Herlitz H and Brynner H: Adverse effect of trimethoprim on kidney function in renal transplant patients. *Lancet* **1**: 394-395, 1984
- 33) Hood VL, Hall BM, Horvath JS, Jones B, Johnson JR, McGrath BP and Tiller D J: Trimethoprim/sulfamethoxazole and renal function in transplants. *Aust Nz J Med* **6**: 86, 1976
- 34) Caterson RJ, Collet PV, Hood VL, Duggin HGG, Horvath JS, Johnson JR, Sampson J and Tiller D J: Trimethoprim/sulfamethoxazole and renal function in transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* **23**: 553-557, 1978
- 35) 朴 勺, 若林賢彦, 新井 豊, 林田英資, 小西平, 神波照夫, 高山秀則, 友吉唯夫, 迫 裕孝, 中根佳宏, 児玉正智, 相川一郎, 大森吉弘, 岡 隆宏: ciclosporin と sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤の併用投与により著明な腎機能障害をきたした腎移植の1例. *移植* **20**: 569-574, 1985
- 36) 本多一裕, 丸山大徹, 御手洗宏子, 中村孝子, 大田 栄子, 手島 吉彰: Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の急性および亜急性毒性試験. *Chemotherapy* **21**: 175-186, 1973

(1988年1月18日受付)