Jpn. J. Hosp. Pharm.
— 般 論 文 —
19(1) 24—28 (1993)

Piperacillin および Ciprofloxacin の好中球に対する Drug Using Reviews

安生紗枝子

東邦大学医学部附属大森病院薬剤部†

Drug Using Reviews of Piperacillin and Ciprofloxacin on Neutrophil Leukocytes

SAEKO ANJO

Department of Pharmacy, Toho University Omori Hospital†

(Received July 8, 1992
Accepted September 26, 1992)

Neutrophils play an essential role for the protection of bacterial infections by their phagocytic functions. Chemotherapeutics are also used for the same purpose. If these drugs impair neutrophil functions, the recovery from infections would be interfered. We found *in vitro* that ciprofloxacin (CPFX) inhibited the human neutrophil chemotaxis toward zymosan-activated serum, and that piperacillin (PIPC) enhanced the chemotaxis toward formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. It was a matter of our great interest whether these *in vitro* found functions could play roles for their clinical effectiveness or not. We surveyed data on white blood cells (WBC) and hemogram of the general as well as diabetic patients, candidates of immuno-compromised host, treated with either PIPC or CPFX. It was found that there were no serious changes of these data after long-term treatment with these drugs, although there were not so many cases with such data. We need further cases to discuss our final conclusions.

Keywords—drug using review; neutrophil; ciprofloxacin; piperacillin

感染症に対する薬物治療では、生体防御機構で重要な役割を果たす好中球と使用薬剤の間に協力作用¹⁾のあることが望ましいが、実際には拮抗作用のあるものも報告されており、薬剤、特に汎用される化学療法剤との相互作用²⁻⁵⁾は *compromised host* の感染症治療の際の薬剤選択の重要な問題となっている。

そこで汎用されている各系統の化学療法剤について、直接の好中球細胞に対する細胞毒性⁶⁾および好中球機能(走化性、粘着能、貪食能、過酸化水素産生能、および脱顆粒)⁷⁻¹⁰⁾に及ぼす影響を

in vitro で検討し、piperacillin (PIPC) が常用血中濃度の数倍の濃度で、好中球機能、特に走化性を促進すること、ciprofloxacin (CPFX) は常用血中濃度で走化性を抑制することを見出した。また、このような相互作用を *in vivo* で検討した報告は少なく¹²⁻¹⁸⁾、実験的研究が臨床にどのように反映するかは全く明らかにされていない。

そこで、得られた情報が *compromised host* に対する化学療法剤選択のための予知的判断材料となり得るか否かを検討するために、PIPC および CPFX 投与患者を対象に、臨床事例から調査することにした。好中球機能を直接調べた成績は

† 東京都大田区大森西 6-1-1; 6-1-1, Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, 143 Japan

ないので、これらの機能が最終的に表現される可能性のあるものとして、白血球数(WBC)および白血球分画を調べることにした。Compromised host での影響を見るために、比較的事例の多い糖尿病を基礎疾患とする患者については独立に集計した。

対象および方法

1. 対象患者

当院入院中で感染予防および治療の目的で PIPC および CPFIX を 1 週間以上投与された患者 42 例を対象とした (表 1)。患者の平均年齢は 59 歳 (8~89 歳)、薬剤の平均投与期間は 12.8 日 (7~38 日) であった。検査値への影響の評価のために他薬剤の要因を排除する目的で、抗癌剤およびステロイド剤の投与を受けた患者は除外した。

2. 調査

薬剤投与前後の血液検査値を比較した。検査項目は、WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)、WBC 分画として basophil (Baso), eosinophil (Eos), neutrophil (Seg), lymphocyte (Lymp) および monocyte (Mono) を調べた。それぞれの値は当院中央検査部の測定値を用いた。

表 1. 対象患者

年齢	PIPC 投与患者数	CPFIX 投与患者数
0~9	1	0
10~19	0	0
20~29	5	1
30~39	2	0
40~49	5	0
50~59	3	0
60~69	5(3)	2
70~79	11(2)	2(1)
80~89	5	0
計	37(5)	5(1)
性別	男	27
	女	15
計		42(6)名

()内は糖尿病患者数

3. 統計的手法

薬剤投与前後の二群間の差を t 検定および Wilcoxon 符号付き順位和検定によった。

結 果

1. PIPC および CPFIX 投与前後の白血球数変動

PIPC および CPFIX 投与後の WBC および WBC 分画で特に投与前と比較して低値あるいは高値を示した症例はなく、投与前後で有意な差は認められなかった (表 2)。また、年齢および投与期間の影響は、CPFIX では症例が少なく検出できず、PIPC でも特に認められなかった (表 3~4)。

2. 糖尿病患者での PIPC 投与前後の白血球数および白血球分画の変動

42 症例のうち、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 患者は 6 名のみであった。糖尿病患者でも、投与前後の WBC および WBC 分画で特に有意な差を認めなかった (表 5)。

考 察

抗菌剤の血液系に対する副作用はクロラムフェニコールの造血系に対する報告以後、重篤なものはないが、症例別のモニター報告を見ると、顆粒球減少/白血球減少が多い¹⁾。報告されている抗菌剤の血液および造血傷害は機序によって、用量依存性の細胞毒性によるものと抗原抗体反応による過敏症によるものに分けられるが、薬物が直接あるいは間接にそれぞれの血球あるいは造血過程を破壊した結果起こるものが大部分を占めている。これらは一般に市販薬剤では高濃度での現象であり、常用血中濃度では見られないと考えられる。

好中球は細菌感染に対する生体防御機構の要の働きを担っている。

したがって、細菌感染の治療には薬剤と好中球の協力が重要である。化学療法剤が好中球機能に影響を及ぼせば、治療効果に影響することが考えられる。そこで、汎用されている各系統の抗菌剤の好中球への直接の細胞毒性⁶⁾ および各種好中球

表 2. PIPC および CPFX 投与前後の白血球数および好中球分画

	PIPC				CPFX			
	投与前		投与後		投与前		投与後	
WBC	10.70±	5.59	10.11±	5.25	7.28±	2.16	7.62±	2.46
Baso	0.42±	0.71	0.69±	1.02	0.20±	0.4	0.50±	0.63
Eos	2.88±	5.01	2.61±	2.62	3.00±	2.23	3.50±	2.20
Seg	65.00±	16.97	64.84±	15.73	67.60±	7.34	65.10±	19.07
Lympho	15.55±	11.24	18.59±	12.40	18.40±	5.68	22.80±	11.10
Mono	5.93±	3.43	5.65±	4.10	5.80±	1.72	3.30±	3.89

WBC: $\times 10^3/\text{mm}^3$, 好中球分画(%)

表 3. 年齢による PIPC 投与前後の白血球数変動

年齢	症例数	WBC	
		投与前	投与後
0~29	6	9.77±5.43	7.63±4.11
30~39	2	7.55±0.55	5.60±0.40
40~49	5	10.28±2.56	12.34±3.83
50~59	3	8.47±3.65	9.03±2.82
60~69	5	8.46±4.34	12.04±7.53
70~79	11	10.39±2.93	9.62±4.70
80~89	5	17.76±8.94	12.44±5.33

RBC: $\times 10^5$ WBC: $\times 10^3/\text{mm}^3$

表 4. 投与期間による PIPC 投与前後の白血球数変動

期間(日)	症例数	WBC	
		投与前	投与後
1~7	10	8.70±5.87	11.10±6.08
8~14	18	11.10±0.08	8.70±4.11
15~21	3	8.90±0.45	11.30±2.01
22~28	3	14.90±1.57	14.0 ±5.07
29~	3	12.57±2.58	12.33±2.80

WBC: $\times 10^3/\text{mm}^3$

機能への影響⁷⁻¹⁰⁾を *in vitro* で調べた。ほとんどの薬剤は常用血中濃度範囲では好中球に影響を及ぼさないことがわかったが、CPFX は常用血中濃度で好中球走化性を有意に抑制し、PIPC はそれよりやや高濃度で走化性を促進する傾向があることを見出した。動物を用いた類似の研究報告¹²⁻¹⁶⁾は若干あるが、臨床への影響の報告はな

い。しかし、臨床例で好中球走化性異常の報告^{17,18)}が出され、易感染性の点から注目された。

そこで、*in vitro* で得られたこれらの成績が、薬剤を投与した結果として臨床の場で有効性あるいは副作用にどのように反映するかを検討することにし、手初めに好中球数を指標として臨床事例で検討することにした。特に治療が困難で、しかも

表 5. PIPC 投与糖尿病および非糖尿病患者の白血球数および好中球分画(%)

	糖尿病患者 (n=5)		非糖尿病患者 (n=32)	
	投与前	投与後	投与前	投与後
WBC	9.34 ± 0.75	8.56 ± 1.47	10.85 ± 5.89	10.31 ± 5.50
Baso	0.6 ± 0.80	0.9 ± 1.21	0.44 ± 0.74	0.73 ± 1.05
Eos	1.2 ± 1.60	2.5 ± 1.41	3.17 ± 5.23	2.46 ± 2.68
Seg	57.7 ± 13.90	61.8 ± 12.62	65.24 ± 17.16	65.45 ± 16.06
Lympho	18.0 ± 10.50	24.2 ± 7.28	15.86 ± 11.60	17.33 ± 12.66
Mono	7.3 ± 2.32	7.0 ± 2.61	5.91 ± 3.49	5.45 ± 4.16

WBC: $\times 10^3/\text{mm}^3$, 好中球分画(%)

好中球機能低下も関与する **compromised host** での薬剤選択も配慮して集計した。しかし、これらの必要な成績が揃っている42症例では、投薬前と後で WBC と WBC 分画に明らかな変動は見られなかった。これは一般の患者のみならず、易感染性と考えられる糖尿病患者でもなかった。しかし、成績、特に WBC 分画の検査が行われていない症例の方が多く、十分な分析は困難であった。

近年の薬物治療では、薬剤の多様化と共に薬理作用の強化および他剤併用などの弊害が問題となりつつある。これらの背景からも、治療のほか予防投与も行われる抗菌剤については特に安全性を配慮した薬剤の使用管理が必要であろう。本調査でも抗菌剤長期投与患者で血液検査を施行していない例が多く見られ、この問題の結論を求めるにはさらに多くの症例の集積による評価が必要である。

結 語

好中球と化学療法剤の協力は **compromised host** の感染症治療には不可欠である。したがって、好中球機能を高め、あるいは少なくとも、傷害を与えない薬剤の選択が必要になる。われわれは、PIPC および CPFX が常用血中濃度に近い濃度で、好中球走化性にそれぞれ促進および抑制作用を有することを *in vitro* で見出したので、これらの薬剤の作用が **compromised host** の治療の際にどのような影響を現わすかを調べることに

し、一般患者および糖尿病患者で、これらの薬剤投与による白血球数と血液像の変動を患者カルテで調査した。調べられた症例では、実際の投与量の範囲では著明な変動は見られなかったが、これらの薬剤投与例で血液像が調べられていない症例が多いことがわかった。したがって、最終的結論を出すには更に症例数を集める必要があると考えられた。また、抗菌剤の適性使用を目的とした血液系に対する継続的使用調査が必要である。

引 用 文 献

- 1) 町田良平, 清田 浩, 日細誌, 43, 971-980 (1988).
- 2) F. Daschner, *J. An imicrob. Chemo her.*, 16, 135-141 (1985).
- 3) 国井乙彦, 日本医事新報, No.3449, 3-15(1990).
- 4) 原 耕平, 重野芳輝, 朝長昭光, 広田正毅, 臨床免疫, 17 (Suppl. 9), 272-279 (1985).
- 5) 服部和裕, 小林陽之助, 医薬ジャーナル, 27, 741-745 (1991).
- 6) 安生紗枝子, 近藤由利子, *Chemoth. rapy (Tokyo)*, 39, 1104-1109 (1991).
- 7) 安生紗枝子, 近藤由利子, 石橋芳雄, 新井俊彦, *Ch mo herapy (Tokyo)*, 40, 11-15 (1992).
- 8) 安生紗枝子, 近藤由利子, 石橋芳雄, 新井俊彦, *Chemo h rapy (Tokyo)*, 40, 737-742 (1992).
- 9) 安生紗枝子, 近藤由利子, 石橋芳雄, 新井俊彦, *Chemo h. rapy (To'yo)*, 40, 1389-1396 (1992).
- 10) S. Anjo, Y. Kondo, Y. Ishibashi, and T. Arai, *J. An imicrob. Chemo her.*, 30, 240-242 (1992).
- 11) 厚生省薬務局安全課監修, “副作用要覧”, ミクス, 東京, 1991.

- 12) A. Forsgren, G. Banck, H. Beckman and A. Bellahsene, *Scand. J. Infect. Dis.*, **24**, 195-203 (1980).
- 13) S. Le. Moli, R. Seminara, R. D'Amelio, and F. Aiuti, *Int. J. Immunopharmac.*, **5**, 49-54 (1983).
- 14) B. E. Elewski, B. A. J. Lamb, W. M. Sams, and V. R. Gammon, *J. Amer. Acad. Dermat.*, **8**, 807-812 (1983).
- 15) F. R. Venezio, and C. A. DiVincenzo, *Antimicrob. Agent. Chemother.*, **27**, 712-714 (1985).
- 16) 八木田旭邦, 織田 俊, 立川 勲, 桂 卓也, 緒方幸雄, 村田定三, 奥西昌彦, *Chemotherapy (Tokyo)*, **37**, 1282-1289 (1989).
- 17) 山県 香, 滝川清治, 臨床血液, **19**, 909-915 (1978).
- 18) 辻 芳郎, 松田清宗, 野田弘之, 臨床血液, **19**, 904-908 (1978).