第20回 日本臨床薬理学会年会 1999年12月3~4日 横浜

ラット肥満細胞における抗菌剤のヒスタミン遊離作用およびVCMによるヒスタミン遊離作用への影響

豊口 禎子* 海老原 光孝* 小嶋 文良*
細谷 順* 仲川 義人*

【目的】

MRSA感染症治療薬である塩酸バンコマイシン(VCM)は、急速静注によりred man 症候群、血圧低下等を発現することが報告されている。また、イミダゾール系抗真菌剤においても、呼吸困難等の症状が報告されている。そこで、今回、ラットの肥満細胞を用い、VCMおよび抗真菌剤であるミコナゾール(MCZ)とフルコナゾール(FCZ)のヒスタミン遊離作用の強さを検討した。また、VCMはグラム陽性菌にのみ抗菌力を有し、臨床の場での混合感染患者においては、他の抗菌剤を併用しなければならない。さらに、我々は家兎での実験において、VCMの投与により生じる腎障害を軽減する抗菌剤、影響しない抗菌剤等があることを報告した。これまでのところ、抗菌剤併用による家兎の腎障害軽減機作は不明であるが、腎に対する併用の直接的効果の他に、VCMのヒスタミン遊離作用への影響も考えられた。そこで、今回はラット肥満細胞におけるVCMのヒスタミン遊離作用に対する各種抗菌剤の影響を検討した。

【方法】

Wistar系雄性ラットの腹腔内肥満細胞を採取し、31.5% BSA (bovine serum albumin)により精

製を行った。精製肥満細胞において、VCM、MCZおよびFCZの数用量を用い、単独投与時のヒスタミン遊離作用を検討した。さらに、抗菌剤であるホスホマイシナトリウム(FOM)、シラスタチンナトリウム(CS)およびFCZを用い、VCMのヒスタミン遊離作用への影響を検討した。VCMのヒトにおける投与量は2g/日、FOMは2-4g/日、CSは0.5-2g/日、FCZは50-400mg/日なので、VCMと抗菌剤の併用比は、これら抗菌剤の1日当たりの投与量の比で行った。ヒスタミンの測定はHPLC法にて行った。

【結果】

ラット肥満細胞において、VCMおよびMCZでは用量依存的ヒスタミン遊離作用がみられた。一方、FCZにおいては、 $3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-3}$ のモル濃度では有意なヒスタミン遊離作用はみられなかった。ラット肥満細胞において、VCMと投与量モル比のFOMを併用したところ、VCMによるヒスタミン遊離作用は有意な抑制がみられた(Fig. 1)。一方、FCZ併用においては、有意な遊離低下作用は示さなかった(Fig. 2)。また、CS併用においては、モル比1:1では有意な遊離抑制作用はみられなかったが、モル比1:5においては、有意な抑制がみられた。

【考察】

ラット肥満細胞において、MCZは用量依存的

* 山形大学医学部附属病院薬剤部
〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2

にヒスタミン遊離作用を示したが、FCMは同じモル濃度では、有意な遊離を示さなかった。ヒトでの投与量はFCZ (50-400mg/日)の方がMCZ (0.2-1.2g/日) より少ないので、FCZはMCZより、直接的なヒスタミン遊離作用が少ないことが示唆された。また、VCMはヒスタミン遊離作用によるアナフィラキシー様症状を起こすことがあるが、VCMによるヒスタミン遊離作用はIgEを介した免疫学的機構ではなく、直接的なヒスタミン遊離作用ではないかと考えられている。VCMはグラム陽性菌にのみ抗菌力を有し、グラム陰性菌や真菌といった混合感染患者においては、他の抗菌剤を併用し、治療しなければならない。そこで、臨床において併用する可能性のあるFOM、CS およびFCZを用い、VCMのヒスタミン遊離に対するこれら抗菌剤の影響を検討した。その結果、臨床で併用されるモル比において、FOMはVCMのヒスタミン遊離作用を有意に抑制し、FCZは有意な遊離低下作用は示さなかった。しかし、MCZ単独投与時にヒスタミン遊離作用がみられたこと等より、VCMによる腎障害作用の併用抗菌剤による抑制効果は必ずしもヒスタミン遊離作用に起因するとは結論できないことが示唆された。

【文献】

- 1)Horinouchi, Y., Abe,K., Kubo,K. and Oka,M. : Mechanizms of vancomycin-induced histamine release from rat peritoneal mast cells. *Agents Actions* **40**, 28-36(1993)
- 2)豊口禎子、仲川義人：バンコマイシンの腎障害と薬物相互作用の検討(2)。日薬理誌, **107**:225- 235 (1996).
- 3)Toyoguchi,T., Nakagawa,Y. and Watanabe,H.et al.: Nephrotoxicity of vancomycin and drug interaction study with cilastain in rabbits.Antimicrob. Agents Chemother.,**41**:1985-1990 (1997).

Fig.1 Effect of fosfomycin (FOM) on histamine release mediated by vancomycin (VCM). 1:1, 1:5, 1:10 or 1:20 indicate the mole ratios of FOM to VCM. Each point represents the mean $\pm$ S.D. of 4 experiments.

Fig. 2 Effect of fluconazole (FCZ) on histamine release mediated by VCM. 1:0.1 or 1:1 indicate the mole ratios of FCZ to VCM. Each point represents the mean $\pm$ S.D. of 4 experiments.