

## カナマイシンの生体に及ぼす影響に関する実験的研究

野村 孝 義

東京大学伝染病研究所 第一臨床研究部 (部長 北本治教授)

(昭和 33 年 11 月 22 日受付)

## 緒 言

化学療法目的で投与された抗生物質は、単に体内で病原微生物の発育を阻止するだけでなく、生体に対しても何らかの影響を与えるのが常である。しかし生体に及ぼす影響はその殆んどが好ましくない効果、即ち普通言われる副作用であつて、病原微生物に対する最小有効量と生体に重大な副作用を生ぜしめる最大量との比が大である程、優れた抗生物質とすることが出来よう。抗菌力と副作用を生ぜしめる因子とが分離出来ず、その投与によつて生体が重大な障害を被る場合、この抗生物質を化学療法剤として使用出来ないのは勿論であるが、有効量と副作用を現わす量との比が大であつても、投与条件によつては、色々な副作用を認める場合があり、一方では、多少の副作用を覚悟の上で治療をしなければならぬこともある。それ故、化学療法に際しては、抗生物質それぞれについて、色々な投与条件下に於ける抗菌力と、生体に及ぼす影響とを知つておく必要があると考える。

日本で発見され、しかも広スペクトルの抗生物質カナマイシンの試験管内抗菌力、治療実験については、発見者の梅沢等<sup>1,2)</sup>、その他の研究者<sup>3,4,5,6)</sup>によつてかなり詳しく行なわれ、生体に対する副作用についても、これ迄 2, 3 の報告があるが<sup>2,3,7)</sup>、筆者は、基礎実験の一端として、犬を使つて非経口的大量の連続、或いは間歇投与を行ない、その間定期的に血液、肝、腎を中心に諸検査を実施し、更に病理解剖並びに組織学的検索を併せ行なつて、同じ条件で投与されたストレプトマイシンの生体に及ぼす影響と比較し、カナマイシンの投与量、投与方法と副作用との関係について検討して、先の第 4 回日本化学療法学会東日本支部総会 (1957 年 11 月) 及び第 32 回日本伝染病学会 (1958 年 5 月) でその成績の要旨を逐次発表した。茲にはその成績を一括して詳記する。

## 実験材料及び実験方法

## 1) 使用した抗生物質

## i) カナマイシン

明治製菓製カナマイシン硫酸塩 (以下, KM)

化学構造式,  $C_{18}H_{36}N_4O_{11} \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ 

## ii) ストレプトマイシン

明治製菓製ストレプトマイシン硫酸塩 (以下, SM)

## 2) 実験対象動物

健康と思われる犬 (体重 8~14 kg) を実験前数週飼育し、その間諸検査を行なつて後、実験にあてた。飼料は米飯、魚菜類、水を朝夕 2 回分与。1 頭づつ繋留して観察した。

## 3) 注射量並びに検査項目

KM 及び SM は 1g を 2.5 cc の蒸留水に溶解、所要量を 1 日 1 回、筋肉内に注射した。

## 実 験 (1)

## 注射量及び期間と投与方法

KM: 150~300 mg/kg 約 60 日間歇投与。

## 検査項目

一般状態、体重、血清蛋白量、残余窒素尿。

## 実 験 (2)

2 頭を 1 群として 3 群に分け、前 2 群には KM、対照 1 群には SM を投与した。

## 注射量及び期間と投与方法

KM 200 mg/kg, 400 mg/kg, SM 200 mg/kg,

連続 20 回投与。

## 検査項目

体重、血液 (赤、白血球、血色素)、血清蛋白量及び分層、残余窒素、尿蛋白量及び沈渣。

3, 8, 15, 21 日目に検査を実施。

## 実 験 (3)

実験 (2) と同様 3 群に分け、本実験では 1 週 2 回の休薬日を挿入して長期投与を行なつた。

KM 200 mg/kg, 400 mg/kg, SM 200 mg/kg。

1 週の中、月、火、木、金、土曜の 5 日注射、日、水曜は休薬。

## 検査項目

体重、血液 (赤、白血球、血色素)、血清蛋白量及び分層、残余窒素、尿蛋白量及び沈渣、血清コリンエステラーゼ活性度、KM 血中及び尿中濃度、平衡覚に対する影響、検査は投与前及び 2 週毎に実施。

## 4) 実験手技及び方法

## A) 体 重

## B) 血液諸検査

検査は、注射休日、及注射前に、静脈から採血し、次の項目について行なつた。

a) 赤血球及び白血球数、血色素量

b) 血清蛋白量

日立血清蛋白計によつて測定した。

c) 血清蛋白各分層

濾紙電気泳動法によつて各分層の比率を求めパーセントを以て表わした。

装置, 小林式濾紙電気泳動装置

緩衝液, バルピタル緩衝液  $\mu=0.05$ , pH 8.6

濾紙, 東洋濾紙 No. 51

試料, 血清 0.005 cc

泳動条件 0.6 mA/cm の定電流, 約6時間泳動

乾燥 100°C 15 分加温乾燥

染色及び脱色, BPB で 30 分染色後, 3% 醋酸液で 5 分, 5 分, 10 分の 3 回脱色して乾燥, パラフィン固定。

定量, 小林式光度計で定量。

d) 血清コリンエステラーゼ (PChE) 活性度

Michel 法により測定した。血清は溶血を起さぬ様注意して分離し, 基質にはアセチル コリン沃度塩, pH 測定は Beckman pH Meter を使用, 恒温槽は自動温度調節器付のものを使用した。

e) 残余窒素

Kjeldahl 法によつて測定した。血液 1 cc 当り, 1.5 mg の蓆酸リチウムを加えて凝固を阻止し, 残余窒素の特に増加している場合以外は, 10 倍除蛋白濾液 5 cc づつを使つて重複試験を行ない平均値を求めた。

C) 尿諸検査 尿はカテーテルで採尿して次の検査にあつた。

a) 蛋白定量 Kingsbury-Clark 法によつて Leiz の光電比色計で比色定量した。

b) 沈渣 1,000 回転, 5 分遠心沈澱後鏡検した。

D) KM の血中, 尿中濃度

KM の定量は, 注射後 24 時間で採血及び採尿せる試料につきペーパーディスク法<sup>2)</sup>によつて測定した。特に濃度が高い場合, 予め適当な阻止帯径となるよう稀釈してから実施した。

E) 聴, 平衡覚に対する影響

これについては筆者を含む梅沢等の報告<sup>3)</sup>があり, 本実験では平衡覚に対する影響を歩行状態によつて程度を比較するに止めた。

F) 病理解剖並びに組織学的検索

実験途中死亡したものはその都度, 他は全注射終了後, ラボナール静脈麻酔下で解剖し, 肉眼的検索後, 各臓器はホルマリン固定, パラフィン固定と形の如く行ない, H. E 染色で鏡検し, 必要ある場合は, 他の染色法を併せ行なつた。

第 1 表 実験 (1) に於ける臨床検査成績

その (1)

KM 投与日 (筋注)	1 日量 mg/kg	体 重 kg		
		No. 1	No. 2	No. 3
1~2	300	10	6	6
4	"	"	"	"
5~8	150	"	"	"
11~14	"	"	"	"
15~16	"	11	8	8
18~20	"	"	"	"
22~23	"	"	"	"
25~29	"	"	"	"
33~35	"	"	"	"
41~43	"	"	"	"
46~48	"	"	"	"
49~50	"	"	"	"
52~57	300	"	"	"
60	"	"	"	"
総投与量		88.65 g	61.8 g	61.8 g
白血球数	注射前	10.9 × 10 <sup>9</sup>	14.5 × 10 <sup>9</sup>	14.3 × 10 <sup>9</sup>
	注射後	10.9 × 10 <sup>9</sup>	14.0 × 10 <sup>9</sup>	15.7 × 10 <sup>9</sup>
赤血球数	注射前	672 × 10 <sup>4</sup>	678 × 10 <sup>4</sup>	625 × 10 <sup>4</sup>
	注射後	700 × 10 <sup>4</sup>	745 × 10 <sup>4</sup>	614 × 10 <sup>4</sup>

その (2)

	No. 1 犬			No. 2 犬			No. 3 犬		
	注射前	2 週後	最終注後	注射前	2 週後	最終注後	注射前	2 週後	最終注後
Al	32.2	32.2	28.9	31.5	33.1	31.3	32.1	38.2	28.3
$\alpha_1$				5.1	5.5		4.9		
$\alpha_2$	11.0	8.2	7.8	8.4	10.7	13.0	8.2	8.4	11.7
$\alpha_3$	14.3	15.5	13.4	11.1	11.7	11.5	17.1	19.9	16.3
$\beta_1$	11.4	30.0	36.7	12.4	26.1	27.2	11.9	10.2	15.7
$\beta_2$	16.4			15.1			14.0	15.3	18.6
$\gamma$	14.7	13.1	13.4	16.4	12.9	17.0	11.8	8.0	9.4
Tp g/dl	6.7	8.0	7.0	5.0	6.4	6.6	5.6	5.8	5.6

その (3)

肝機能: 異常なし

Thymol turbidity test

Thymol flocculation test

Cephalin-cholesterol flocculation test

Zinc turbidity test

血中残余窒素: (最終注射直後)

No. 1 30 mg/dl

No. 2 32 "

No. 3 27 "

対照 (正常) 28 "

実験成績

実験 (1)

実験(1)では死亡したものは無く、体重、血液、血清蛋白量、残余窒素、尿諸検査の成績は第1表の如く、異常所見は認められなかつた。

実験 (2)

実験(1)の犬3頭は、臨床検査成績上、異常所見が認められなかつたので、中2頭を約100日の無投与期間を置いて、実験(2)のKM 200mg/kg 投与群にあてた。

KM 200 mg/kg 群の2頭、No. 1 及び No. 2 は注射19回、KM 400 mg/kg 群の1頭 No. 3 は注射13回で死亡した。

a) 体重 (第2表, 第2図)

No. 1, No. 3, No. 5 は漸次減少, No. 2, No. 6 は増加の傾向を見, No. 4 は途中で体重増加が止まつた。No. 5 は体重は減りながらも生存していた。

b) 赤血球, 白血球, 血色素 (第3,4表, 第3,4図)

No. 5 が3週目に赤血球, 白血球共やや増加していた

外、全例に、貧血、顆粒白血球減少症などの異常所見を認めなかつた。

c) 血清蛋白量及び血清蛋白各分層 (第5表)

2週後の血清蛋白量を注射前と比較して見ると、KM 200 mg/kg 群で平均 9% の増加、KM 400 mg/kg で平均 4% の減少、SM 200mg/kg 群で平均 13% の増加であつた。血清蛋白量では死亡例と生存例との間に著しい差は認められなかつた。

アルブミンについては、KM 群で一過性の減少を見た後増加、SM 群では漸増の傾向を示した。各群の2週後の平均値では、KM 200 mg/kg 群 2.25%、KM 400 mg/kg 群 0.8%、SM 群 6.75% の増加を示している。

αグロブリンは各群とも増加の傾向、βグロブリンは各群とも減少の傾向、γグロブリンは増減まちまちであつた。γグロブリン2週後の平均値は KM 200 mg/kg 群で0.85% の減少、KM 400 mg/kg 群で1.5% の増加、SM 200 mg/kg 群で0.35% の増加を示していた。

d) 残余窒素 (第6表, 第5図)

第1図 実験方法並びにその経過

実験	投与方法	動物番号	経過								投与量	
I	筋注間歇投与	KM 150~300 mg/kg		60日								KM 88.65 g KM 61.8 g KM 61.8 g
			月 日	21/X	28/X	14/XI	21/XI					
II	筋注連続毎日投与	KM 200 mg/kg	No. 1	○	○	○	○	○	○	○	○	KM 89.1 g KM 60.0 g
			2	○	○	○	○	○	○	○	○	
		KM 400 mg/kg	3	○	○	○	○	○	○	○	○	KM 52.6 g KM 94.4 g
			4	○	○	○	○	○	○	○	○	
		SM 200 mg/kg	5	○	○	○	○	○	○	○	○	SM 56.8 g SM 37.2 g
			6	○	○	○	○	○	○	○	○	
III	筋注連続1週5日(日、水曜休薬)投与	KM 200 mg/kg	11	○	○	○	○	○	○	○	KM 103.4 g KM 91.2 g	
			12	○	○	○	○	○	○	○		
		KM 400 mg/kg	13	○	○	○	○	○	○	○	KM 85.0 g KM 162.0 g	
			14	○	○	○	○	○	○	○		
		SM 200 mg/kg	15	○	○	○	○	○	○	○	SM 96 g SM 37.7 g	
			16	○	○	○	○	○	○	○		
		月 日	11/XII	25/XII	8/I	22/I	5/II	19/II				
注射後		2週	4週	6週	8週	10週						
注射回数		11	21	31	41	50						

注射前の残余窒素は 14.7~36.4 mg/dl で平均 22.6 mg/dl であった。注射後は各群とも僅か乍ら増加の傾向が見られたが、生存例ではまず正常範囲と考えられる値を示していた。死亡例の No. 3 では死亡前日測定した値が 217.6 mg/dl で異常に高く、死亡 4 日前の No. 1, No. 2 では 48.8 mg/dl, 36.4 mg/dl であった。

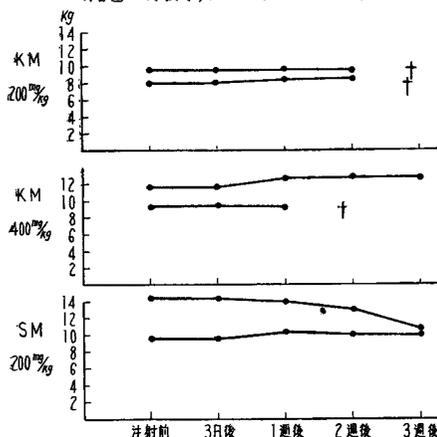
e) 尿蛋白量 (第 7 表)

実験前でも 3.7~21 mg/dl の蛋白が尿中に認められた。注射後は一般に増加の傾向を示したが、特に No. 3 では死亡前日 368 mg/dl の蛋白尿が見られた。

第 2 表 実験 (2) に於ける体重の推移

		注射前	3 日後	1 週後	2 週後	3 週後
No.	kg					
KM 200mg/kg	1	9.8	9.8	9.7	9.6	—
	2	8.0	8.0	8.2	8.3	—
KM 400mg/kg	3	9.4	9.4	9.2	—	—
	4	11.8	11.8	12.6	12.6	12.6
SM 200mg/kg	5	14.2	14.2	14.0	12.9	10.6
	6	9.3	9.3	10.3	9.9	10.0

第 2 図 実験 (II) に於ける体重の推移



第 3 表 実験 (2) に於ける赤血球, 血色素の推移

		注射前	3 日後	1 週後	2 週後	3 週後
No.	$\times 10^9$					
KM 200mg/kg	1	609 96%	487 74	534 73	549 78	—
	2	931 78	592 78	301 79	748 96	823* 119*
KM 400mg/kg	3	924 85	1021 95	641 84	—	—
	4	788 81	631 86	483 71	659 87	968 93
SM 200mg/kg	5	697 78	754 81	587 75	928 118	1354 111
	6	475 55	608 56	498 56	665 72	752 70

\* 死亡直後の測定値

f) 沈尿渣所見

実験前でも既に赤血球, 円柱などの異常所見を認めるものがあつたので、その後の変化を直ちに注射の影響と考えることは出来ないが、死亡例では赤血球及び円柱の増加が顕著であつた。

g) 病理解剖並びに組織学的所見 (別表 1)

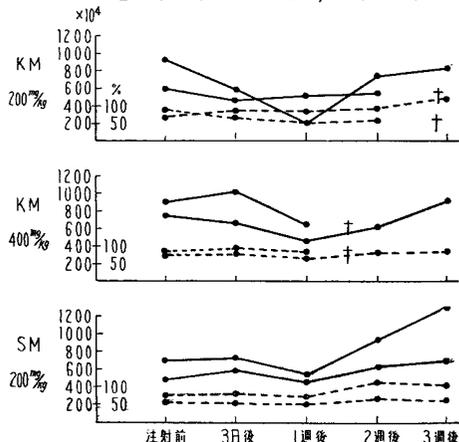
肉眼的には KM 群の殆ど全部に腎臓の腫脹が認められた。外に No. 2, No. 3, No. 4 では心臓内に *Disfarraria immitis* が可成多数発見されたが、他臓器は略正常であつた。

第 4 表 実験 (2) に於ける白血球の推移

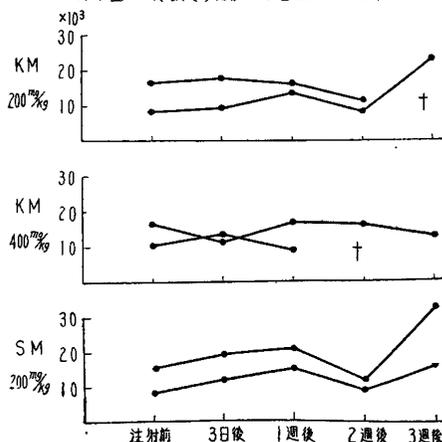
		注射前	3 日後	1 週後	2 週後	3 週後
No.	$\times 10^8$					
KM 200mg/kg	1	8.20	9.06	13.46	8.80	—
	2	16.80	18.46	16.74	11.20	23.46*
KM 400mg/kg	3	10.80	13.40	9.66	—	—
	4	16.40	11.66	17.32	16.26	13.72
SM 200mg/kg	5	15.80	19.06	21.06	12.12	33.00
	6	8.20	11.66	15.20	9.60	16.80

\* 死亡直後の測定値

第 3 図 実験 (II) に於ける赤血球, 血色素の推移



第 4 図 実験 (II) に於ける白血球の推移



つた。SM 群では著変を認めなかつた。

組織学的所見としては、KM, SM 両群共腎尿管各部の上皮に変性から壊死に至る変化と再生像が認められ、KM 400 mg/kg の No. 3 では約 70% 位の上皮が壊死

第 5 表 実験(2)に於ける血清蛋白量及び血清蛋白各分層の変化

		注射前	3日後	1週後	2週後
KM 200mg/kg No. 1	Alb., $\alpha_1$ -gl	45.8%	41.0	46.5	43.3
	$\alpha_2$ -gl, $\alpha_3$ -gl	20.9	24.9	22.0	21.2
	$\beta_1$ -gl, $\beta_2$ -gl	23.0	23.9	21.8	26.5
	$\gamma$ -gl	10.3	10.2	9.7	9.0
	Total·Prot	5.9 g/Al	5.7	5.6	6.1
KM 200mg/kg No. 2	Alb., $\alpha_1$ -gl	37.0	36.5	35.9	44.0
	$\alpha_2$ -gl, $\alpha_3$ -gl	16.1	13.3	22.3	17.7
	$\beta_1$ -gl, $\beta_2$ -gl	36.7	36.7	32.0	28.5
	$\gamma$ -gl	10.2	13.5	9.8	9.8
	Total·Prot	5.4	5.7	6.5	6.2

		注射前	3日後	1週後	2週後
KM 400mg/kg No. 3	Alb., $\alpha_1$ -gl	38.7	35.4	41.8	42.8*
	$\alpha_2$ -gl, $\alpha_3$ -gl	13.5	16.1	13.8	19.4*
	$\beta_1$ -gl, $\beta_2$ -gl	36.3	33.8	30.9	25.6*
	$\gamma$ -gl	12.5	14.5	13.5	12.2*
	Total·Prot	6.4	7.5	6.9	6.3*
KM 400mg/kg No. 4	Alb., $\alpha_1$ -gl	34.5	33.7	34.9	32.0
	$\alpha_2$ -gl, $\alpha_3$ -gl	12.1	13.6	13.5	14.3
	$\beta_1$ -gl, $\beta_2$ -gl	40.3	38.3	36.6	37.2
	$\gamma$ -gl	13.1	14.4	15.0	16.5
	Total·Prot	7.0	7.0	7.0	6.6

\* 死亡前日の測定値

		注射前	3日後	1週後	2週後
SM 200mg/kg No. 5	Alb., $\alpha_1$ -gl	30.4	32.9	34.1	37.7
	$\alpha_2$ -gl, $\alpha_3$ -gl	14.0	26.1	15.7	16.9
	$\beta_1$ -gl, $\beta_2$ -gl	35.7	37.2	36.3	27.6
	$\gamma$ -gl	19.8	12.5	14.9	17.8
	Total·Prot	6.5	7.3	6.8	7.3
SM 200mg/kg No. 6	Alb., $\alpha_1$ -gl	30.0	30.9	34.8	36.2
	$\alpha_2$ -gl, $\alpha_3$ -gl	18.0	26.1	16.6	19.8
	$\beta_1$ -gl, $\beta_2$ -gl	41.9	30.0	33.2	31.2
	$\gamma$ -gl	10.1	13.0	15.4	12.8
	Total·Prot	5.2	6.5	5.6	5.9

Alb.=アルブミン,  $\alpha$ -gl= $\alpha$  グロブリン,  
 $\beta$ -gl= $\beta$  グロブリン,  $\gamma$ -gl= $\gamma$  グロブリン,  
 Total·Prot=血清蛋白量 (g/dl)

に陥つて居り、acute tubular necrosis の像に一致していた(写真3)。実験(1)にも使つた No. 1, No. 2 では、比較的新しい病像の外に、陳旧性の病像も見られ、前回の実験の際の障害であろうと想像された(写真1, 2)。

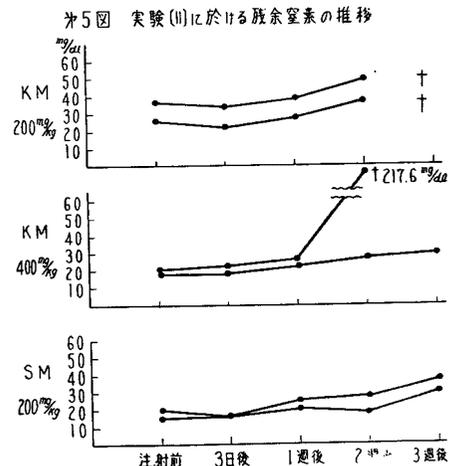
同じ KM 400 mg/kg 群でも他の No. 4 は腎障害の程度は軽く、古い混合感染を思わせる炎症像も見られた。SM 群では、2頭共尿管上皮に軽度の変性が認められたに過ぎなかつた。

小括 KM 400 mg/kg 群中の1頭は注射後次第に体重が減少し、著しい窒塞血症、高度の蛋白尿、沈渣中に赤血球及び円柱が多数認められると言つた状態で死亡した。血清蛋白量、アルブミン量等には著変は認められなかつた。

第 6 表 実験(2)に於ける残余窒素の推移

		注射前	3日後	1週後	2週後	3週後
KM 200mg/kg	No. 1	36.4	33.9	38.5	48.8	—
	No. 2	25.9	21.6	26.9	36.4	—
KM 400mg/kg	No. 3	19.6	19.3	26.2	217.6*	—
	No. 4	19.2	22.4	21.3	26.9	28.6
SM 200mg/kg	No. 5	20.0	15.7	24.5	26.9	37.6
	No. 6	14.7	15.1	21.3	19.1	30.3

\* 死亡前日の測定値



7 実験(2)に於ける尿中蛋白濃度

		注射前	3日後	1週後	2週後
KM 200 mg/kg	No. 1	3.7	4.5	3.0	16.0
	No. 2	3.8	23.0	11.0	69.0
KM 400 mg/kg	No. 3	8.0	16.0	50.0	368.0*
	No. 4	21.0	11.0	17.0	17.0
SM 200 mg/kg	No. 5	6.0	7.0	14.0	64.0
	No. 6	5.8	3.7	27.0	24.0

\* 死亡前日の測定値

腎は肉眼的には可成り腫脹しており、組織学的には尿管上皮の広範な壊死が認められた。併し同群の他の1頭は、体重増加の停止と血清総蛋白量の僅かな減少が見

別表 1 実験(2)に於ける病理解剖、組織学的所見

動物番号	肉眼的所見	腎・組織学的所見	障害度
KM 200 mg/kg	No. 1 腎:腫脹 腸:カタル	細尿管上皮壊死 約 1/3 に認められる 再生 中等度間質線維化高度	卅
	No. 2 心:フィラリヤ 腎:腫脹	細尿管上皮壊死 約 40% 再生 軽度	卅
KM 400 mg/kg	No. 3 心:フィラリヤ 腎:腫脹 肺:梗塞	細尿管上皮壊死 約 70~80% 再生 僅か認められる	卅
	No. 4 心:フィラリヤ 腎:粟粒灰白結 脾:腫大	細尿管上皮変性 軽度 再生 僅かに認められる	±
SM 200 mg/kg	No. 5 —	細尿管上皮変性 軽度 再生 軽度 間質線維化中等度	+
	No. 6 —	細尿管上皮変性 極く軽度 再生 僅かに認められる	±

— は異常なし

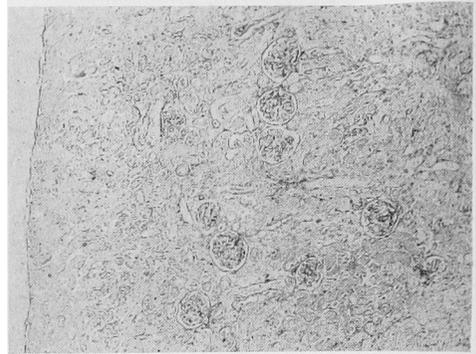


写真 3 KM 400 mg/kg 連続毎日投与群 No. 3 (KM 13 回 52.6 g 投与で死亡) の腎組織像

られたが、生存を続け、残余窒素は正常範囲内に留り、腎の組織像でも死亡したものよりはるかに障害の程度は軽かった。この両者は同量の KM の投与を受けて居りながら腎障害の度に相当な差が認められた。

KM 200 mg/kg 群の 2 頭共、19 回目の注射後死亡した。No. 1 は体重減少と残余窒素の軽度増加、No. 2 は残余窒素の軽度増加が死亡前 4 日の検査で確められ、死亡の原因は腎不全が想像された。肉眼的に腎の腫脹、組織学的には新旧 2 相の障害が認められた事から、実験(1)の KM 投与で、既に不顕性の腎障害があつたものが更に KM を投与されて腎障害が高度になり、遂に腎不全を起したものと考えられる。

SM 群は 20 回連続筋注でも死亡したものは無く、No. 5 は体重減少以外、No. 6 は全く、異常を認めなかつた。剖検によつても、各臓器に変化は認められず、組織学的にも No. 5 で軽度、No. 6 で極く軽度の尿管上皮の変性を認めたに過ぎず、腎障害の程度は何れの群よりも軽かつた。

実験(3)

KM 400 mg/kg 群の No. 13 は注射 31 回、SM 群の No. 16 は注射 21 回で死亡したが、他は 50 回の注射に耐えた。

a) 体重(第 8 表, 第 6 図)

KM 200 mg/kg 群では 2 頭共注射後一時的に体重の減少を見たが、其の後増加して、10 週後は平均 8% の

第 8 表 実験(3)に於ける体重の推移

	注射前	2 週後	4 週後	6 週後	8 週後	10 週後
KM 200mg/kg	No. 11	10.34	8.40	10.22	11.50	11.50
	No. 12	9.12	7.46	8.35	8.60	9.10
KM 400mg/kg	No. 13	10.70	10.70	10.75	—	—
	No. 14	8.10	8.20	8.53	8.60	8.50
SM 200mg/kg	No. 15	11.10	11.40	11.75	12.53	11.10
	No. 16	9.60	7.44	—	—	—

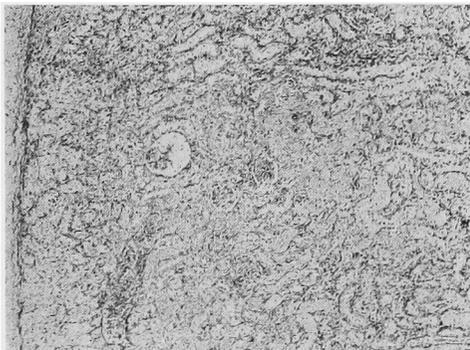


写真 1 KM 200 mg/kg 連続毎日投与群 No. 2 (KM 19 回 60 g 投与で死亡) の腎組織像(弱拡大)

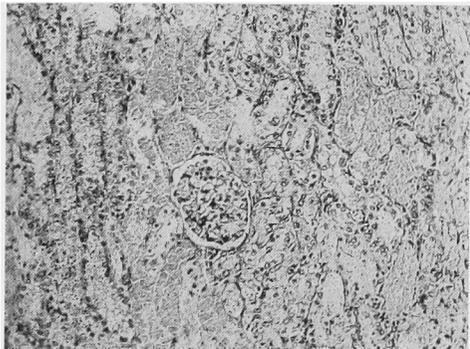
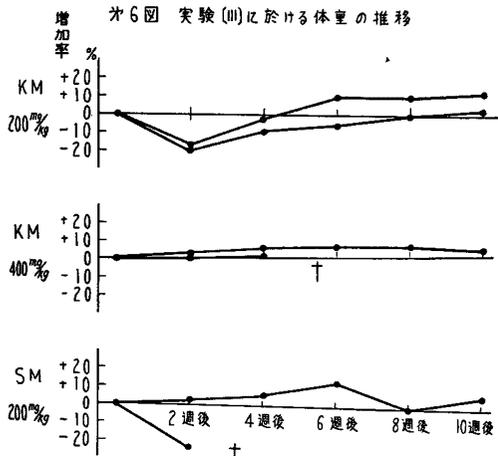


写真 2 同上(強拡大)

増加であった。

KM 400 mg/kg, SM 200 mg/kg の各群では途中で各1頭が死亡したので10週後の増加率を正しく他群と比較出来ないが、生存例はいずれも増加して居り、10週後KM 400 mg/kg 群 2%, SM 200 mg/kg 群 7% の増加で、KM 200 mg/kg 群と SM 200 mg/kg 群とでは略同率の増加が見られた。一方死亡例では KM, SM の別なく、体重は減少していた。

b) 赤血球, 白血球, 血色素(第9,10表, 第7,8図)



第9表 実験(3)に於ける赤血球, 血色素の推移

	注射前	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	
No.	$\times 10^4$						
KM 200mg/kg	11	715	581	1138	670	940	1135
	12	90%	104	89	93	97	97
KM 400mg/kg	13	628	780	793	562	723	708
	14	96	113	106	94	97	104
SM 200mg/kg	15	539	854	716	560*	—	—
	16	90	94	98	110	—	—
SM 200mg/kg	15	481	674	769	695	753	711
	16	95	93	101	102	105	115
SM 200mg/kg	15	431	464	510	586	639	685
	16	75	90	81	81	103	93
SM 200mg/kg	15	752	845	—	—	—	—
	16	81	116	—	—	—	—

\* 死亡前日の測定値

第10表 実験(3)に於ける白血球の推移

	注射前	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	
No.	$\times 10^4$						
KM 200mg/kg	11	11.80	6.86	8.86	10.00	15.60	9.80
	12	11.66	8.73	13.20	11.80	15.80	15.70
KM 400mg/kg	13	12.26	14.73	10.74	21.40*	—	—
	14	10.20	12.00	11.54	10.40	12.50	11.80
SM 200mg/kg	15	21.60	19.86	27.26	19.20	21.00	15.50
	16	16.12	15.93	—	—	—	—

\* 死亡前日の測定値

貧血, 顆粒白血球減少症などの異常所見を認めたものは1例も無かった。

c) 血清蛋白量及び血清蛋白各分層(第11表)

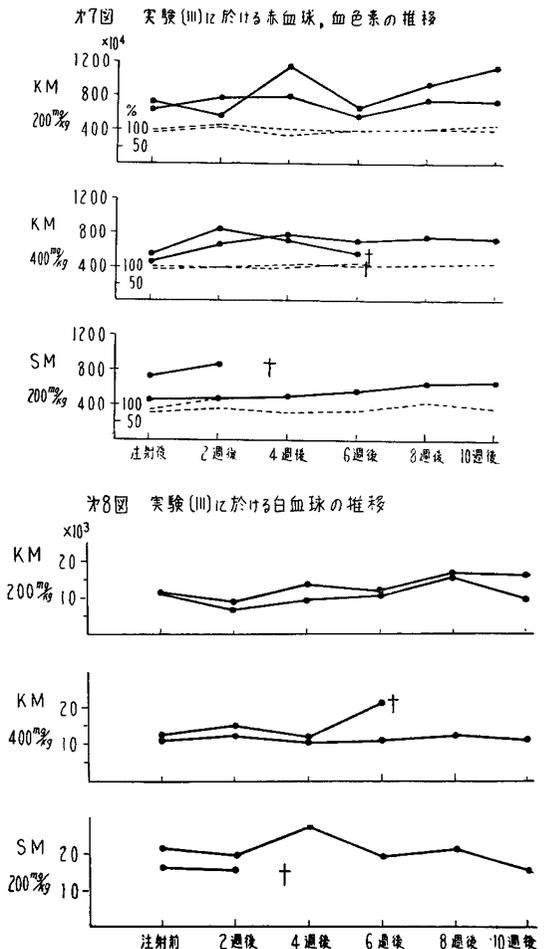
KM 200 mg/kg 群の血清蛋白量は6週迄変化なく, 10週後平均9%の増加が見られた。他の群でも生存例は増加の傾向, 死亡例では No. 13 では減少, No. 16 では増加の傾向が見られた。また, KM 200 mg/kg 群と SM 200 mg/kg 群との間に差は見られなかった。

アルブミンの変動は, 各群とも著明でなく, 唯死亡した No. 16 では減少していた。 $\alpha$ グロブリン,  $\beta$ グロブリン,  $\gamma$ グロブリンに就いては, 各群増減まちまちで一定の傾向は認められなかった。

d) 血清コリンエステラーゼ活性度(第12表, 第9図)

実験前の値は, 0.59~0.14  $\Delta$ pH/hour であつたが注射後は, No. 11, No. 12, No. 14, No. 15 の各生存例では漸増傾向を認めたが, 死亡例では, No. 13 で殆ど不変, No. 16 では減少していた。KM 200 mg/kg 群と, SM 200 mg/kg 群との間にも, 特に差を認めなかった。

e) 残余窒素(第13表, 第10図)



第 11 表 実験 (3) に於ける血清蛋白量及び血清蛋白分層の変化

		注 射 前	2 週 後	4 週 後	6 週 後	8 週 後	10 週 後
KM 200 mg/kg No. 11	Al $\alpha_1$	30.4%	28.5 } 5.2 } 33.7%	39.1 } 4.2 } 43.3%	30.0 } 4.1 } 34.1%	33.3 } 5.1 } 38.4%	30.9 } 3.0 } 33.9%
	$\alpha_2$	8.9 } 9.2 } 18.1	5.7 } 10.9 } 16.6	10.5 } 7.1 } 17.6	10.8 } 8.9 } 19.7	8.2 } 9.7 } 17.9	12.2 } 8.2 } 20.4
	$\alpha_3$	17.5 } 21.9 } 39.4	18.5 } 20.0 } 38.5	17.0 } 14.8 } 31.8	16.4 } 18.3 } 34.7	16.3 } 16.7 } 33.0	13.4 } 17.1 } 30.5
	$\beta_1$						
	$\beta_2$						
	$\gamma$	12.2	12.2	7.3	11.5	10.7	15.2
	Tp	6.7 g/dl	6.7	6.9	6.2	7.5	7.9
KM 200 mg/kg No. 12	Al $\alpha_1$	36.5 } 4.8 } 41.3%	36.8 } 4.0 } 40.8%	41.2 } 4.8 } 46.0%	34.8 } 5.1 } 39.9%	36.0 } 4.0 } 40.0%	35.3 } 4.4 } 39.7%
	$\alpha_2$	5.7 } 15.0 } 20.7	5.2 } 14.4 } 19.6	6.8 } 11.9 } 18.7	10.0 } 12.4 } 22.4	9.5 } 13.2 } 22.7	9.1 } 12.8 } 21.9
	$\alpha_3$	11.7 } 14.5 } 26.2	13.2 } 16.0 } 29.2	11.0 } 17.2 } 28.2	14.2 } 14.1 } 28.3	14.5 } 16.3 } 30.8	16.0 } 15.6 } 31.6
	$\beta_1$						
	$\beta_2$						
	$\gamma$	11.8	10.4	6.7	9.4	6.6	6.8
	Tp	6.7 g/dl	6.6	6.7	5.9	6.5	6.7
KM 400 mg/kg No. 13	Al $\alpha_1$	35.9 } 4.7 } 40.6%	30.7 } 4.5 } 35.2%	38.9 } 4.8 } 43.7%	38.5 } 3.4 } 41.9%*	—	—
	$\alpha_2$	5.9 } 10.6 } 16.5	7.1 } 11.5 } 18.6	8.3 } 6.4 } 14.7	7.0 } 13.2 } 20.2*	—	—
	$\alpha_3$	12.4 } 19.4 } 31.8	15.4 } 16.0 } 31.4	16.8 } 13.8 } 30.6	15.3 } 13.7 } 29.0*	—	—
	$\beta_1$						
	$\beta_2$						
	$\gamma$	11.2	14.8	11.1	8.9*	—	—
	Tp	7.7 g/dl	6.6	6.5	6.4*	—	—
KM 400 mg/kg No. 14	Al $\alpha_1$	39.0 } 4.5 } 43.5%	40.4 } 4.5 } 44.9%	45.8 } 5.0 } 50.8%	37.8 } 5.1 } 42.9%	37.9 } 5.1 } 43.0%	36.5 } 5.1 } 41.6%
	$\alpha_2$	6.6 } 16.3 } 22.9	8.8 } 11.5 } 20.3	5.5 } 13.9 } 19.4	9.1 } 11.8 } 20.9	7.3 } 13.8 } 21.1	8.6 } 11.3 } 19.9
	$\alpha_3$	9.8 } 13.7 } 23.5	10.0 } 14.6 } 24.6	9.9 } 12.4 } 22.3	13.3 } 13.1 } 26.4	9.1 } 14.6 } 23.7	14.5 } 16.4 } 30.9
	$\beta_1$						
	$\beta_2$						
	$\gamma$	10.1	10.2	7.6	9.8	12.2	6.1
	Tp	7.0 g/dl	6.6	6.2	6.7	6.8	8.1
SM 200 mg/kg No. 15	Al $\alpha_1$	36.4 } 3.7 } 40.1%	35.5 } 2.3 } 35.8%	34.6 } 2.4 } 37.0%	31.3 } 5.1 } 36.4%	32.4 } 4.8 } 37.2%	35.1 } 5.1 } 40.2%
	$\alpha_2$	7.2 } 13.1 } 20.3	7.7 } 9.7 } 17.4	7.2 } 11.4 } 18.6	9.3 } 8.8 } 18.1	6.7 } 10.9 } 17.6	7.6 } 9.7 } 18.3
	$\alpha_3$	16.8 } 11.9 } 28.7	16.4 } 19.0 } 35.4	16.2 } 17.2 } 33.4	22.9 } 14.6 } 37.5	15.8 } 18.1 } 33.9	15.8 } 17.1 } 32.9
	$\beta_1$						
	$\beta_2$						
	$\gamma$	10.9	11.4	11.0	8.0	11.3	9.5
	Tp	6.2 g/dl	6.7	6.9	7.0	7.9	7.4
SM 200 mg/kg No. 16	Al $\alpha_1$	30.8 } 5.1 } 35.9%	27.7 } 5.0 } 32.7%	—	—	—	—
	$\alpha_2$	8.5 } 5.9 } 14.4	5.0 } 7.1 } 12.1	—	—	—	—
	$\alpha_3$	18.0 } 11.8 } 29.8	19.2 } 14.8 } 34.0	—	—	—	—
	$\beta_1$			—	—	—	—
	$\beta_2$			—	—	—	—
	$\gamma$	19.8	21.2	—	—	—	—
	Tp	7.1 g/dl	10.0	—	—	—	—

\* 死亡前日の測定値

注射前の測定値は、15.4~25.2 mg/dl で、No. 16 の2回目の測定値 41.6 mg/dl 以外は正常範囲内と思われた。一般に注射総量の増加に従いやや増加する傾向があり、中でも死亡例での増加は著しく No. 13 死亡前日、187.3 mg/dl に達したが、No. 16 では死亡前日、採血出来なかつたので残余窒素量は不明である。

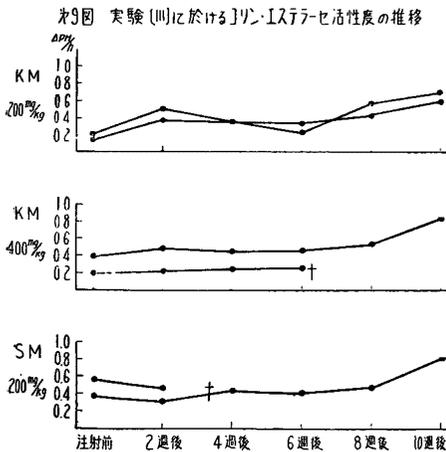
f) 尿蛋白量 (第 14 表)

注射前にも既に 2~90 mg/dl の蛋白が認められた。注射後、KM 200 mg/kg 群では2頭共2週目と8週目に、蛋白の増加が見られた。KM 400 mg/kg, SM 200 mg/kg 群中死亡したものは死亡前に蛋白の増加が著明で生存例は顕著な変動を認めなかつた。

第 12 表 実験(3)に於ける血清コリン エステラーゼ活性度の推移

	注射前	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	
KM 200mg/kg	No. 11	0.20	0.50	0.36	0.25	0.59	0.69
	No. 12	0.14	0.38	0.36	0.31	0.42	0.59
KM 400mg/kg	No. 13	0.20	0.22	0.25	0.25*	—	—
	No. 14	0.40	0.50	0.45	0.47	0.53	0.84
SM 200mg/kg	No. 15	0.39	0.36	0.45	0.42	0.47	0.84
	No. 16	0.59	0.50	—	—	—	—

\* 死亡前日の測定値



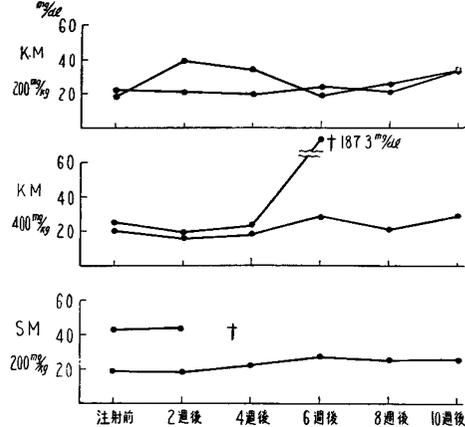
第 13 表 実験(3)に於ける残余窒素量の推移

	注射前	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	
KM 200mg/kg	No. 11	21.3	21.0	19.6	23.5	20.7	32.5
	No. 12	19.2	39.2	33.6	18.5	25.2	33.6
KM 400mg/kg	No. 13	25.2	17.8	23.4	187.3*	—	—
	No. 14	18.2	16.8	18.7	29.1	20.2	29.7
SM 200mg/kg	No. 15	19.6	19.6	22.4	26.9	24.1	25.2
	No. 16	41.6	43.5	—	—	—	—

\* 死亡前日の測定値

g) KM の血中及び尿中濃度 (第 15 表, 第 11 図) 注射後 24 時間目の血中及び尿中濃度を測定したが、200 mg/kg, 400 mg/kg 群共生存例に於て KM は尿中

第 10 図 実験(III)に於ける残余窒素量の推移



第 14 表 実験(3)に於ける尿中蛋白濃度の推移

	注射前 第1回 第2回	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	
KM 200mg/kg	No. 11	4.0 2.0	55.0	7.0	7.0	39.0	11.0
	No. 12	4.0 21.0	117.0	10.0	12.0	24.0	17.0
KM 400mg/kg	No. 13	30.0 60.0	18.0	10.0	87.0*	—	—
	No. 14	5.0 90.0	18.0	6.0	13.0	19.0	10.0
SM 200mg/kg	No. 15	3.0 4.0	3.0	3.0	13.0	20.0	11.0
	No. 16	3.0 19.0	140.0	—	—	—	—

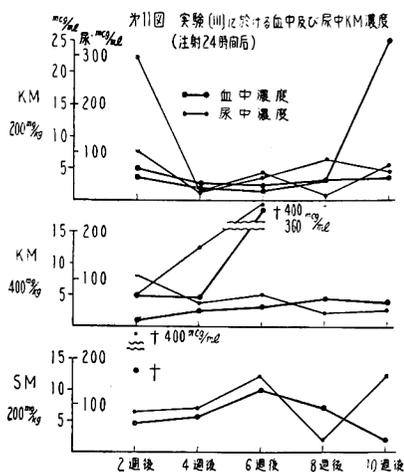
\* 死亡前日の測定値

第 15 表 実験(3)における血中及び尿中 KM 濃度 (注射 24 時間後) 対照群は SM

	2週後	4週後	6週後	8週後	10週後	
KM 200mg/kg	No. 11	3.6 106	2.3 28	1.9 50	3.4 87	25.0 65
	No. 12	5.0 300	2.5 38	1.8 60	3.4 16.5	3.6 75
KM 400mg/kg	No. 13	4.7 64	4.8 170	360.0* 400*	—	—
	No. 14	<1.0 110	2.4 50	3.1 63	4.4 31	3.8 35
SM 200mg/kg	No. 15	4.7 84	5.8 90	10.0 165	7.4 39	2.4 165
	No. 16	13.0 400	—	—	—	—

太字：血中濃度 細字：尿中濃度

\* 死亡前日の測定値



では尿量その他の関係で一定濃度でないが、少なくとも血中には僅かに認められるに過ぎず大部分 5mcg/ml 以下であった。死亡例の No. 13 では、24 時間後に於ても血中濃度 360 mcg/ml, 尿中濃度 400 mcg/ml で、血中尿中共高い値を示していた。

h) 平衡覚に及ぼす影響

歩行状態から平衡失調の有無とその程度を比較したが KM 群より SM 群に失調が顕著に認められた。

i) 病理解剖並びに組織学的所見 (別表 2)

肉眼的には死亡した KM 400 mg/kg 群の No. 13 と、SM 200 mg/kg 群の No. 16 で腎臓の腫脹が認められた。

組織学的所見では、KM 200 mg/kg 群の 2 頭では尿管上皮の処々に、変性、壊死、萎縮、一部石灰化が認められた。KM 400 mg/kg 群の中死亡した No. 13 では尿管上皮の約 15% が壊死に陥つて居り、その他間質の線維化、尿管の萎縮も認められた。しかし死亡しなかつた同群の 1 頭では、KM 200 mg/kg 群のそれと同じ程

別表 2 実験 (3) に於ける病理解剖組織学的所見

	動物番号	肉眼的所見	腎・組織学的所見	障害度
KM 200mg/kg	No. 11	—	尿管上皮, 小斑状に変性乃至壊死, 萎縮石灰化などを認める	+
	12	—	尿管上皮, 一部石灰化せるもの散在性にあり	+
KM 400mg/kg	13	腎: 腫脹	尿管上皮約 15% 壊死全体に萎縮の傾向間質の線維化もみられる	卅
	14	—	尿管上皮萎縮, 一部石灰化せるもの僅かに散在	+
SM 200mg/kg	15	肺: 梗塞様充血巣	尿管上皮, 癍痕化せるもの少数散在	卅
	16	腎: 腫脹	尿管上皮約 20% 壊死再生像も若干加わる	卅

— は異常なし

度の変化が認められたに過ぎなかつた。

SM 群でも死亡した No. 16 では、尿管管の上皮は約 20% が壊死に陥つて居り、これに若干の再生の像も認められたが、生存していた他の 1 頭では上皮の変性乃至癍痕化が僅かに認められた。KM 群と SM 群との障害を比較してみても質的には同じで、何とも尿管管上皮に変性乃至壊死が認められた(写真 4)。

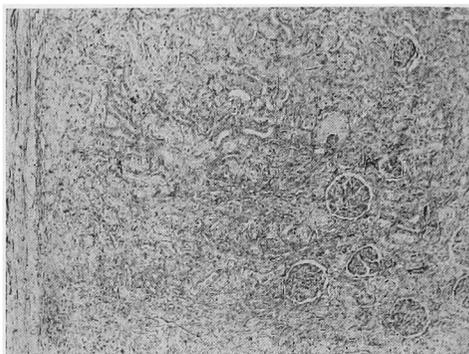


写真 4 SM 200 mg/kg 1 週 5 日投与群 No. 16 (SM 2 回 37.7 g 投与で死亡) の腎組織像

小括 実験 (3) では 1 週 2 日の休薬日を挿入して、10 週間の投与を行なつたが、KM 200 mg/kg 群の No. 12 は 2 週後、体重減少、残余窒素の増加、尿蛋白の増加及び KM 尿中濃度の増加を見たが、他の 1 頭 No. 11 も残余窒素の増加がなかつた事以外は No. 12 と同じ経過であつた。これは臨床検査成績から 2 頭共、軽度の腎障害があると想像されたが、剖検、組織学的検索に於いても、障害の程度は軽いが、一部には石灰化も認められていることから、可成り長期にわたる変化であろうと思われた。血清蛋白量、血清アルブミン、コリンエステラーゼ活性度などに著変はなく、肝臓は機能検査でも組織学的にも特に大きな影響を受けているとは思われなかつた。

KM 400 mg/kg 群では 1 頭は死亡し 1 頭は生存していた。死亡した No. 13 は、注射開始後体重の増加が止まり、死亡前日の検査で、残余窒素の増加、高度の蛋白尿、KM の血中停滞などが認められ、病理学的にも、可成り広範に腎尿管の壊死を中心とする変化が見られ、腎不全を示す検査成績を裏がきするものと考えられた。一方生存していた No. 14 では臨床検査成績は皆正常範囲内にあつたが、病理学的検索でも、軽度の変化が認められたに過ぎなかつた。

SM 群でも 1 頭は死亡し、1 頭のみ生存していたが、死亡した No. 16 は注射前の検査で、残余窒素が正常値よりやや高く、腎機能障害があるのではないかと疑われていたが、注射後 2 週目には、体重の著しい減少、血清アルブミンの減少、尿蛋白増加が現われ、やがて死亡し

た。腎の病理組織像はやはり尿細管の変化が主であった。しかし他の1頭は臨床検査成績は略正常、病理学的検索でも軽度の変化が認められたに過ぎなかつた。

#### 総括及び考按

KMの毒性及びその副作用を知るために、KM 150~300 mg/kg、間歇60日投与(実験(1))、KM 200 mg/kg~400 mg/kg 連続3週間投与(実験(2))、KM 200 mg/kg~400 mg/kg、1週5回連続10週投与(実験(3))の各実験を行ない、実験(2)及び実験(3)ではSM 200 mg/kg 投与を対照として、一般状態、血液所見、肝機能検査として、血清蛋白量及び各分層、血清コリンエステラーゼ活性度、腎機能検査として、尿蛋白量、尿沈渣、残余窒素を、実験(3)では、これらの外に、KMの血中及び尿中濃度の測定を実施、これらの成績を比較検討し、かつ全例を剖検、病理組織学的検索を試みた。その結果、各実験とも、心、肺、肝、造血管等には臨床検査、病理解剖及び組織学的検索いずれに於いても、KMによると思われる障害が認められなかつた。唯腎には毎度、機能障害と組織上の変化が認められ、この両者は程度が略平行しているように思われた。

KMの投与量、投与方法と腎障害との関係を見ると、一般には400 mg/kg 投与時の障害の方が著明ではあつたが、200 mg/kg 投与でも認められた。連続毎日と1週5回投与とを比較すると、毎日投与の方が稍早期に障害が現れる成績であつた。死亡例の腎障害は、生存例のそれより著しく強く、病理組織上の所見でも明かに差が認められた。SMとKMの腎障害は同じ傾向と思われ、その程度にも著明な差は認められなかつた。

腎の病理組織学的変化は、尿細管上皮の変性乃至壊死が特徴で、死亡例では壊死の部分が可成広範に認められ、KMによる腎障害は所謂“acute tubular necrosis”の像に一致していた。

抗生物質のNephrotoxicityは、Neurotoxicityと共に全身性中毒性副作用の主たるもので、初期に於けるSM、Fradiomycin (Neomycin)、Polymyxin B、Bacitracinなどでも、これによる障害が起りうるとされているが<sup>9,10</sup>、これ等の抗生物質は何れも水溶性、経口投与では殆んど血中に吸収されないが、非経口投与で速かに血中に高濃度に証明され、排泄は大部分腎によつてなされると言つた共通性が認められる点興味深い。KMは腎機能が正常な場合、排泄はかなり速かで、投与後6時間迄に、全排泄量の大部分が尿中に出してしまうので<sup>11</sup>、この間尿細管上皮は高濃度のKMと接触することになる。

KMの大量投与に当つて、前以つて、充分なhydrationが副作用防止に必要であろうと言う意見<sup>12</sup>もこの性質に基づいたものと思われる。初期のSMに見られたNeph-

rotoxicityが、最近の製品では殆ど認められないことから、現在のKMのNephrotoxicityも抗菌力をそこなわすに除去出来るのではないかと言う期待もあるが、最近KM(KM-A)の外にKM-Bが単離され、GOUREVITCH等<sup>13</sup>は、KM-Bがグラム陽性並びに陰性菌に対しては、KM-Aの2~5倍の阻止力を有するが、結核菌に対しては僅かに1/5の阻止力しか持つて居ないと報告しており、ROBINSON等<sup>9</sup>はKM-BはKM-Aより毒性が強いから製品中のKM-Bに注意する様にと述べて居る。腎障害の発現を臨床検査の面で発見するには、尿量の減少、蛋白尿の証明、沈渣に於ける異常、残余窒素の増加などから容易であるが、今回行なつた注射24時間後におけるKMの血中及び尿中濃度は、腎機能と可成り密接な関係があるように思われる。即ち24時間後、血中尿中共に低濃度の場合、腎機能障害の所見は見られず、No.11、No.12で、第2週目におけるように血中濃度は未だ低く、尿中濃度が高い場合は、残余窒素も僅か増加しており、死亡前のNo.13のように、血中尿中ともに高濃度の場合は著明な窒素血症が認められた。KMの血中及び尿中濃度と腎機能とが平行関係にあることから、KMによつて腎障害が起つたと考えられるが、KMの排泄状況によつても腎機能障害の有無とその程度を推測出来た。

また実験(1)において、腎機能検査上何れも明かな障害の認められなかつた2頭の犬を、たまたま実験(2)の200 mg/kg 群にあてて実験を行なつたところ、19回のKMの投与で死亡した。これについて病理組織学的検索で新旧2相の病変を認めたことから、実験(1)の際、実際腎に障害を生じながら臨床検査上異常が現れず、次の実験迄約100日位の無投与期間があつたにも拘らず回復せず、実験(2)で可成り高度の腎障害を起して死亡した事が明かになつた。400 mg/kgの連続投与及び1週5回投与では、各2頭の中、1頭づつが実験終了迄生存し、腎機能障害も軽度であつたのに反し、各1頭づつが実験途中著明な腎不全で斃れ、病理組織上にも著しい尿細管上皮の壊死が認められた。この両者における違いは同量のKMの使用によつても腎の障害される度合いが明かに個体の差として表れたと解釈してよいと考える。

今日臨床的に使われるKMの量は、この実験程の大量を必要とはせず、20~50 mg/kg でよいとされており<sup>14,15,16,17,18,19</sup>、従つて必ず腎障害を生じると考えるのは早計であろうが、WINFIELD<sup>20</sup>らは腎機能に異常のない人に25~50 mg/kgのKMを投与して、イヌリン、クレアチニン、PAHクリアランス、稀釈試験、PSP試験によつて腎機能の変化を精細に検べた結果、可成りの障害を認めたと報告しており、BERMAN等<sup>21</sup>は1例腎

で、しかも慢性腎盂腎炎と、腎硬化症であつた人がブドウ球菌性肺炎に罹り、その治療に KM を合計 21 g 使用したところ、腎不全を起した例を経験し、Biopsy による腎の所見は acute tubular necrosis であつたと報告している。この様な経験及び今回の実験成績から、KM による腎障害には、それぞれの腎臓の、KM に対する抵抗性と言つた要素も関与していると考えられる。

今後カナマイシンは大いに化学療法剤として使用されるであろうが、安全且つ有効な化学療法を行なうには、使用前の腎機能検査と、非経口投与中の腎機能の追求を是非行なうべきであろう。

### 結 論

犬に大量（1日量 200 mg/kg～400 mg/kg）のカナマイシンを、連続又は間歇的に、筋肉内に注射して、カナマイシンの生体に及ぼす影響を臨床諸検査によつて追求すると共に、全例について病理解剖並びに組織学的検索を併せ行ない、次の結論を得た。

1) カナマイシンは Nephrotoxicity を有し、副作用として腎機能障害を認めた。即ち、腎機能検査においては、残余窒素の増加が認められ、死亡時 217.6 mg/dl, 187.3 mg/dl を示した 2 例があり、病理組織学的には“acute tubular necrosis”の型の障害で、腎機能検査成績と病理組織所見の結査一致を見た。

2) 腎機能の障害の程度と腎の病理学的障害の程度は略平行していた。

3) カナマイシンによる腎障害は、投与量の多い程、即ち1日量の多い程、投与期間の長い程、連続すればする程、概して強く、早期に現れる。しかしその度合は必ずしも投与量、投与方法、投与期間に拘らず1つには投与前の状態に、1つにはカナマイシンに対する腎臓の反応の個体間の差によつて左右されると考えられる。

稿を終るに当り、終始御指導、御鞭撻を賜つた恩師北本治教授、この実験を提示し、種々御便宜をはかつて下さつた国立予防衛生研究所 梅沢浜夫博士、竹内博士、病理学の御指導を賜つた伝研病理 草野助教授に衷心より感謝の意を表すると共に、種々御協力、御援助を賜つた高山博士、清水学士等に深く感謝する。

### 文 献

- 1) UMEZAWA, H., UEDA, M., MAEDA, K., YAGISHITA, K., KONDO, S., OKAMI, Y., UTAHASHI, R., ŌSATO, Y., NITTA, K., & TAKEUCHI, T.: Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin. J. Antibiotics, Ser. A, 10: 181, 1957.
- 2) TAKEUCHI, T., HIKIJI, T., NITTA, K., YAMAZAKI, S., ABE, S., TAKAYAMA, H., & UMEZAWA, H.: Biological studies on kanamycin. J. Antibiotics, Ser. A, 10: 107, 1957.
- 3) ROBINSON, H. J., A. K. MILLER, & O. E. GRA-

ESSLE: カナマイシンの細菌学的並びに薬理学的研究。日本医師会雑誌, 39: 727, 1958.

- 4) YANAGISAWA, K., & SATŌ, N.: Studies on kanamycin, a new antibiotic against tubercle bacilli. I. Effect on virulent tubercle bacilli *in vitro* and mice. J. Antibiotics, Ser. A, 10: 233, 1957.
- 5) YANAGISAWA, K., KANAI, K., & TACHIBANA, T.: Studies on kanamycin. II. A preliminary guinea pig experiment. J. Antibiotics, Ser. A, 10: 236, 1957.
- 6) KANAI, K., & YANAGISAWA, K.: Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis. Ann. Rep. Jap. Assoc. Tuberc., 3: 72, 1958.
- 7) TISEH, D. E., J. B. HUFTALEN, & H. L. DICKINSON: Pharmacological studies with kanamycin. Ann. N. Y. Acad. Sci., 76: 44, 1958.
- 8) TOMIO TAKEUCHI, TAKAYOSHI NOMURA, TADASHI WAKAZAWA, TOKURO HIKIJI, SEIRŌ YAMAZAKI, KAZUO NITTA, YOSHITAKA SHIMIZU, HISARO TAKAYAMA & HAMAO UMEZAWA: Studies on chronic toxicity of kanamycin. J. Antibiotics, Ser. A, 11: 207, 1958.
- 9) 石山俊次 外科からみた抗生物質の副作用。臨床内科小児科, 12: 21, 1957.
- 10) GOODMAN, L. S., & GILMAN: The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan Co. 1955 から引用。
- 11) 野村孝義, 清水純孝, 川島明, 深谷一太, 高山久郎, 北本治 カナマイシンの生体に及ぼす影響について。日本伝染病学会雑誌, 32: 290, 1958.
- 12) FINLAND, M.: Summary of the monograph on the basic and clinical research of the new antibiotic, kanamycin. Ann. N. Y. Acad. Sci., 76, 391, 1958 から引用。
- 13) GOUREVITCH, A., G. A. HUNT & J. LEIN: Antibacterial activity of kanamycin. Antibiotics & Chemotherapy, 8: 149, 1958.
- 14) 市川篤二: カナマイシンによる尿路感染症の治療。日本医師会雑誌, 39: 730, 1958.
- 15) 北本治: カナマイシンの使用限界量及び急性伝染病に対する効果。日本医師会雑誌, 39: 738, 1958.
- 16) 藤井良知, 市橋治雄, 星山健三, 石橋智子, 小山淑子, 紺野昌俊: 小児科領域に於けるカナマイシンの検討。日本医師会雑誌, 39: 740, 1958.
- 17) 長岐佐武郎: 2, 3の急性感染症に対するカナマイシンの臨床応用。日本医師会雑誌, 39: 744, 1958.
- 18) 堂野前維摩郷, 五味二郎, 宝来善次, 貝田勝美, 河合直次, 河盛勇造, 北本治, 内藤益一, 岡捨己, 島村喜久治, 砂原茂一 日本臨床結核, 17: 523, 1958.
- 19) BUNN, P. A., A. BALTCH, & O. KRAJNYAK: Clinical experiences with kanamycin. Ann. N. Y. Acad. Sci., 76: 109, 1958.
- 20) WINFIELD, M., G. O. CRISP, M. H. MAXWELL, & C. R. KLEEMAN: Nephrotoxic effects of kanamycin. A preliminary report. Ann. N. Y. Acad. Sci., 76: 140, 1958.
- 21) BERMAN, L. B. & S. KATZ: Kanamycin nephrotoxicity. Ann. N. Y. Acad. Sci., 76: 149, 1958.