

Aminosidine の急性、亜急性および慢性毒性

伊藤隆太・川村弘徳・中川寿々子・張 漢洵・小林圭一

大本美弥子・松浦慎吾・樋田 晋・桃沢君和

東邦大学医学部薬理学教室

I. い と ぐ ち

イタリアの CANEVAZZI および SCOTTI (1959) により発見された新抗生物質, Aminosidine (AMD) は Streptomycin, Neomycin 群に属する広範囲抗生物質である。

AMD について, 急性, 亜急性および慢性実験をラットおよびウサギに対して行なった。

II. 実 験 方 法

1. 急性毒性

ARCAMONE¹⁾ たちによるマウスの LD₅₀, 17.8(15.7~20.2) g/kg (p.o.), 1.062 g/kg (0.954~1.182) (s.c.)。DAIKOS²⁾ たちによるラットの LD₅₀ 1.010±0.92 (s.c.) を参考として, ウイスター系ラットについて, 経口適用および筋注して, 症状および生死を1週間観察したのち, 面積法によつて LD₅₀ を求めた。

2. 亜急性毒性 (ウサギ)

AMD のラット LD₅₀ から推定したウサギ筋注量を 60 mg/kg (1/16 LD₅₀), 125 mg/kg (1/8 LD₅₀) および 250 mg/kg (1/4 LD₅₀) を各群 5 匹の両性ウサギに筋注群 3 群と, 生理食塩水筋注群 4 匹 (対照群) をそれぞれおき, 休日を除いて検体を適用し, 体重および尿を週 2 日調べ, 1 カ月後にエーテルで殺し, 臓器をフォルマリン固定, パラフィン切片, H-E 二重染色のち検鏡した。

3. 亜急性および慢性毒性 (ラット)

ウイスター系ラットを雌雄 1 群それぞれ 12~20 匹とし, AMD をまず, 1.081 g/kg (p.o.) (i.m.) 600 mg/kg (1/2 LD₅₀) について 1 カ月間 (雌雄それぞれ 10 匹)。経口 5.4, 1.8, 0.6 および 0.2 g/kg 筋注 300, 100, 30 および 10 mg/kg の群と対照群について, 3 カ月および 6 カ月間, 休日を除く毎日, 体重測定し, 3 カ月に (雌雄それぞれ 3 匹), 6 カ月に雌雄それぞれ 8 匹について, 血液 (赤血球数, 白血球数, 白血球百分率, ヘモグロビン値, 血球容積, S-GPT (REITMAN FRANKEL 法) S-GOT (REITMAN-FRANKEL 法), 尿素 N, A/G 比, BSP, アルカリフォスファターゼ活性および血清蛋白) 尿の検査 (比重, pH, 蛋白, 糖, ケトン体, 潜血) を行なったのち, エーテルで殺し, 臓器の肉眼的検査および重量測定し, フォルマリン固定, パラフィン切片, H-E 二重染色のち検鏡した。

III. 実 験 成 績

1. 急性毒性 (ラット)

a. 経口適用群: 26.57 g/kg 群では適用 1 時間後, 立毛, 自発運動低下, 中に呼吸の粗のものを認めたほか, 特別な変化はなかつた。1 時間後, すでに下痢を認め, 24 時間後には, 自発運動低下, うずくまり, 立毛, 体温低下, 呼吸が遅く, 半数に鼻出血あるいは下痢を認めた。死に至つたものは, 肺にうつ血と, 消化管に検体を認めた。低用量では立毛と自発運動の低下を認めたのみであつた。

LD₅₀=21.62 g/kg (20.51~22.78) (p.o.)

b. 筋注群: 1.95 g/kg 群では, 注射 5 分後から静穏, 呼吸粗大となり, 8 分後から 2 分に及ぶ痙攣をおこし, 全例死に至つた。1.21 g/kg 群では, 同様の経過で, 24 時間後に 2 例生存したが, 立毛, うずくまり, 呼吸粗大であつた。

LD₅₀=1.20 g/kg (1.15~1.24) (i.m.)

2. 1/2 LD₅₀ 亜急性群 (ラット)

a. 体重の推移: 経口適用群では, 雌雄いずれも, 70% 程度に体重増加が抑制された。雌雄各 9 例中 8 例は適用開始 1 週内外で一般状態が悪くなり, 斃死例では体重の増加はなかつた。斃死前の状態を調べるために各 3 例は同時に検査し, 残りは斃死した。

筋注群では, 雌雄共, 経口適用群よりも体重増加抑制は軽く, 雌の 9 例中 3 例は 1 週間内外で斃死した。

b. 尿の変化: 経口適用群では, 糖が疑陽性または陽性であつたほかは, 異常を認めず, 筋注群では, 蛋白, 糖および潜血の陽性のものを認めたほかは異常なかつた。

c. 血液所見: 経口適用群, 筋注群いずれにおいても, 血色素量の多いもの, アルカリ性フォスファターゼ活性の低いもの, および雌群に赤血球がやや多いものを認めたほか, 特に変化を認めなかつた。

d. 臓器重量: 経口適用群では, 心, 肺 (オス), 脾の減量を, 筋注群では, 心, 肺, 脾, 肝 (メス), 副腎, 睪丸, 卵巣の減量を認めたほか変化はなかつた。

e. 組織学的変化:

1) 経口適用群 (表 1)

a. 特に変化を認めた臓器

表1 アミノサイジン1カ月経口適用によるラットの組織学的所見

臓器	10.81 g/kg		対照	判定
	♂	♀		
心	好酸性変性±~+(1)(2)(3)	同左(4)(5)(6)	同左	—
肺	胞隔肥厚	同左	同左	—
脾	O.B.	O.B.	O.B.	—
肝	限局性壊死(2) 中心性脂肪浸潤, 肝細胞萎縮±(3)	O.B.	O.B.	±
腎	混濁腫脹±(2)	尿細管軽度 空胞変性±(4)	O.B.	±
膵	O.B.	O.B.	O.B.	—
副腎	大脂肪滴+(1)(2)(3)	同左	O.B.	+
消化器	O.B.	腸胚細胞分泌減少±(4)	O.B.	±
生殖器	O.B.	O.B.	O.B.	—
骨髄	O.B.	O.B.	O.B.	—

(1) 肝：限局性に肝細胞萎縮，壊死あるいは脂肪浸潤を軽度に認める部位があつた。

(2) 腎：軽度の尿細管変性（混濁腫脹および空胞変性）を認めるものがあつた。

(3) 小腸：胚細胞分泌の減少しているものがあつた。

(4) 副腎：皮質および束状帯にリポイド減少および大脂肪滴が見られるものがあつた。

(5) 膵：膵細胞外側に空胞変性が認められるものがあつた。

b. 特に変化がなかつた臓器：

心，肺，脾，胃，睪丸，卵巣，胸腺，甲状腺，骨髄，下垂体

2) 筋注群（表2）

a) 特に変化を認めた臓器

(1) 肝：間質に小円形細胞浸潤を認めたものがある。

(2) 腎：糸球体虚脱，尿細管腔拡張，腔内の硝子様円柱，腎盂および間質の細胞浸潤が加わつたものもあるが，標本の半数は異常がなかつた。

(3) 副腎：皮質のリポイドは雄では減少，雌では増加しているものがあつた。

(4) 胸腺：実質に出血傾向を認めた。

(5) 骨髄：軽度の増血を示したものがあつた。

b) 特に変化がなかつた臓器

心，肺，脾，胃腸，膵，睪丸，卵巣，甲状腺，下垂

表2 アミノサイジン1カ月筋注によるラットの組織学的所見

臓器	600 mg/kg		対照	判定
	♂	♀		
心	好酸性変性+(4)	同左(6)(7) +	同左±(9)(10)	±
肺	うっ血(4)	胞隔肥厚(7) 間質性炎(6)	同左 出血(9)(12)	—
脾	うっ血(4)	同左(7)	同左(9)(10)(11)	—
肝	間質小円形細胞浸潤(3)	O.B.	O.B.	±
腎	糸球体虚脱 尿細管腔内硝子様円柱(1)(4) 腎盂小円形細胞浸潤(2)	同左(6)(7)	O.B.	+
膵	O.B.	O.B.	O.B.	—
副腎	大脂肪滴(1) リポイド増(1),(2) 束状層萎縮(2)	リポイド増(5)(6)(8)	O.B.	+
消化器	O.B.	O.B.	O.B.	—
生殖器	O.B.	O.B.	O.B.	—
骨髄	O.B.	造血増(5)	O.B.	+

体。

3. 亜急性実験（ウサギ）

a. 体重および生死の推移：検体群はいずれも対照群と有意差を示さず，緩やかに体重増加を続けた。最小量（60 mg/kg）に1例死例をみたが，他のいずれの量においても死例はなかつた。

b. 尿の変化：250 mg/kg 群に，20日目より糖が±のものを認めたほかは，特に著しい変化はなかつた。

c. 組織学的変化（表3）

1) 特に変化を認めた臓器

a) 脾：60 mg/kg 群および125 mg/kg 群においては，白髄縮少が認められ，250 mg/kg 群においては，貧血，Siderophagen および白髄胚中心拡張が認められた。対照群においては，白髄縮少および白髄胚中心に核分割像が認められたので，AMD による変化は250 mg/kg 群の変化群と思われる。

b) 肝：60 mg/kg 群においては，間質に細胞浸潤および出血を認めるものがあり，125 mg/kg 群ではこれに星細胞の移動が，250 mg/kg 群では，さらに間質増生が加わつた。対照群においては，間質の細胞浸潤と出血が認められるものがあるので，AMD による変化は，125 mg/kg 群の星細胞の移動および250 mg/kg 群における

表3 アミノサイジン1カ月筋注によるウサギの組織学的所見

用 量 臓 器	250 mg/kg	125 mg/kg	60 mg/kg	対 照	判 定
心	一部に好酸性, 変性	O.B.	一部に好酸性, 変性, 心筋炎	必筋炎, 微細出血浮腫, 一部好酸性変性	—
肺	胞隔肥厚, 出血, 好酸性細胞浸潤	胞隔肥厚, 出血	同 左	胞隔肥厚, 出血	±
脾	貧血, 鉄貪食, 白髓胚中心拡張	白髓縮少	同 左	白髓縮少, 白髓胚中心に核分裂像	+
肝	間質増生, 細胞浸潤, 出血	間質細胞浸潤, 星細胞移動	間質細胞浸潤	同 左	+
腎	糸球体腫張, 混濁うっ血, 一部虚脱	糸球体腫張, 混濁尿管腫張, 集合管に細胞内核	糸球体腫張, 混濁	同 左 集合管に細胞内核	+
腺	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	—
副 腎	リポイド量増減	同 左	リポイド増, 糸球带上層部にやや萎縮	リポイド増, 束状層・リポイド減少のものあり	±
消 化 器	胃粘膜萎縮	O.B.	O.B.	胃粘膜下浮腫	±
生 殖 器	O.B.	造 精 減 少	同 左	同 左	—
骨 髄	造血(+~++)	同 左	同 左	O.B.	+

間質増生と考えられる。

c) 腎: 60 mg/kg 群においては, 糸球体腫張および混濁腫張が認められ, 125 mg/kg 群においては, これに尿管腫張, 集合管に細胞内核が加わった。250 mg/kg においては, さらに糸球体のうっ血, 一部虚脱が加わった。対照群においては, 糸球体腫張, 糸球体混濁腫張および集合管に細胞内核を認めるものがあつたので, AMD による変化は, 125 mg/kg 群の尿管腫張および250 mg/kg の糸球体うっ血および一部虚脱であると考えられる。

d) 消化器: 250 mg/kg 群に, 胃粘膜萎縮のものが認められた。対照群においては, 胃粘膜下浮腫が認められた。AMD による変化は胃粘膜の萎縮と思われる。

e) 骨髄: AMD 群すべてに造血促進が認められ, 対照群にはそれがなかつた。AMD による変化は造血促進であると思われる。

f) 心: 60 mg/kg の一部に好酸性変性および心筋炎が認められ, 250 mg/kg 群の一部に好酸性変性が認められた。対照群においては, 心筋炎, 微細出血および浮腫が認められた。AMD による変化群は好酸性変性と思われる。

g) 肺: 60 mg/kg 群および 125 mg/kg 群において, 出血, 胞隔肥厚, 250 mg/kg 群において好酸性細胞浸潤

が認められた。対照群においては胞隔肥厚が認められた。AMD による変化は, 250 mg/kg 群における好酸性変性と思われる。

h) 副腎: 60 mg/kg 群においては, リポイドの増量, 球状層上層部にやや萎縮を認めるものがあつた。125 mg/kg および 250 mg/kg 群においては, これにリポイド減少のものを認めた。対照部においてもリポイド量の増加, 一部の束状層にリポイド減少のものを認めたので, AMD による変化は球状層上層部の軽度の萎縮であると考えられる。

2) 特に変化を認めなかつた臓器: 脾および睾丸

4. 亜急性実験 (ラット3カ月)

a. 体重および生死の推移: 検体群は経口, 筋注ともに, 雌雄いずれも, それぞれの対照群と同様の体重増加を示し, 有意差はなかつた。検体群は次第にバラツキが大きくなつた。

b. 尿の変化: 経口適用群は対照群の pH は 5.5。1/36 LD₅₀ 以上のものに, pH 6.0 のものを散見し, 1/12 LD₅₀ 群以上に糖が弱陽性のものを認めた。筋注群はこの傾向が明らかで, pH 6.0 のものが多くなり, 1/4 LD₅₀ 群には, 雌雄とも ±~++ の糖を認めたほか, 1/4 LD₅₀ 群には全例+~++ の潜血が認められた。

c. 血液所見: 経口適用群は 1/4 LD₅₀ 雌群に, A/G

表4 アミノサイジン3カ月経口適用によるラットの組織学的所見

臓器	5.4 g/kg	1.8 g/kg	0.6 g/kg	0.2 g/kg	対 照	判定
心	好酸性変性 (1) (2)	O.B.	O.B.	好酸性変性	同 左	—
肺	胞 隔 肥 厚	同 左	同 左	同 左	同 左	—
脾	白 髓 拡 張	白 髓 縮 少	O.B.	白 髓 縮 少	O.B.	±
肝	間質増殖, 小円形細胞浸潤, 星細胞増	同 左	星細胞増	O.B.	O.B.	+
腎	尿細管腔拡張, 間質小円形細胞浸潤, うっ血, 腎盂炎	糸球体, 尿細管腫張	間質小円形細胞浸潤	同 左	同 左	+
膵	腺細胞に空胞	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	±
副 腎	大脂肪滴, リポイド増, 束状層萎縮	同 左	同 左	リポイド増	同 左	+
消 化 器	胃, 腸粘膜非薄±	同 左	O.B.	O.B.	O.B.	±
生 殖 器	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	—
骨 髄	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	—
甲 状 腺	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	—
胸 腺	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	—

比のやや高いもの, アルカリフォスファターゼ活性値の低いものが認められたほかは, 対照群との間には差は認められなかつた。筋注群も同様の傾向で, 検体群に, A/G 比のやや高いもの, アルカリフォスファターゼ活性の低いものを見たほか, さらに 1/4 LD₅₀ 群に, GPT の軽度低下をみたもの, GOT 値のやや高いものを認めた。

d. 臓器の湿重量: 経口適用群では, 大量および中等量における心, 肺, 脾, 肝, 胸腺, 副腎の減量を認めたが, 筋注群では, 卵巣の増量, 心 (オス), 肺 (オス), 脾の減量を認めたのみであつた。

e. 組織学的変化

1) 経口適用群 (表4)

a) 特に変化を認めた臓器

(1) 脾: 大量群において, 白髓縮小が認めるものが存在する程度であつた。

(2) 肝: 大量群において, 星細胞の増殖および間質に円形細胞の浸潤が認められるものが多かつたが, 低用量になるほど, この頻度は低下した。

(3) 腎: 大量群に糸球体および尿細管の腫張があり, 極大量群ではこれらの拡張うっ血あるいは一部虚脱と腎盂炎が加わつた。間質の小円形細胞浸潤はひろく認められた。

(4) 消化管: 胃腸粘膜非薄を認めたものがあつた。

(5) 副腎: 大量群に皮質肥厚, リポイド減少および中に脂肪滴の出現するものもあつた。

(6) 膵: 極大量群に膵細胞外性に空胞出現をみるものがあつた。

b) 特に変化がなかつた臓器: 心, 肺, 睪丸, 卵巣, 胸腺, 甲状腺, 骨髓, 下垂体。

2) 筋注群 (表5)

a) 特に変化を認めた臓器

(1) 脾: 大量群においては, 白髓縮小とうっ血を認めるものがあり, 極大量群では, これに白髓拡大がほとんどのものに認められ, ことに周辺部に多かつた。胚中心に大きな細胞および分割像が認められた。

(2) 肝: 中量群においては, 星細胞移動と間質の小円形細胞浸潤が認められ, 大量ではこの傾向が大となり, 間質増殖が認められた。

(3) 腎: 中量群では尿細管腫張, 腎盂および間質の小円形細胞浸潤を認め, 大量では, これに糸球体一部の虚脱が加わり, 極大量では尿細管腔拡大をおこしていた円柱を認めるものがあつた。

(4) 消化管: 極大量群に粘膜非薄化を認める部分をもつものがあつた。

(5) 骨髓: 小量群より, 大量群に至るまで増血促進を

表5 アミノサイジン3カ月筋注によるラットの組織学的所見

臓器	用量	300 mg/kg	100 mg/kg	30 mg/kg	10 mg/kg	対 照	判定
心		左室心尖部外膜肉芽腫様浸潤。(1)(3) 好酸性変性(5)	好酸性変性(6)(7)(8)	O.B.	間質性心筋炎(14)	好酸性変性	+
肺		胞隔肥厚	同 左	同 左	同 左	同 左	-
脾		白髄拡張, 縮少, 胚中心に大細胞分割像	白髄縮少(6)	同 左 (12) う っ 血	白髄拡張(14)	同 左	±
肝		間質増殖, 星細胞増 肝細胞腫大	同 左	間質小円形細胞, 浸潤, 星細胞増	O.B.	O.B.	+
腎		尿細管壁細胞菲薄, 壊死, 管腔拡張, 硝子様円柱, 間質小円形浸潤	同 左 (6)(8)	同 左 糸球体一部虚脱(12)	間質小円形細胞浸潤 (17)	同 左 (19)	+
膵		腺細胞に空胞 (3) (5)	同 左	O.B.	O.B.	O.B.	+
副 腎		大脂肪滴 (1) (3) リポイド増 (1) (2) (4) 束状層萎縮 (4)	同左 { (6) (6)(7)(8)(9)	同 左	リポイド増	同 左	+
消化器		胃・腸粘膜菲薄 ± (1) (4) (5)	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	±
生殖器		O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	-
骨 髄		造血減 脂肪増 (1) (2) (3) (5)	造血増(6)(7)(8)(9) 脂肪増(7)(8)(9)	造 血 増	造 血 増	O.B.	+
甲 状 腺		コ ロ イ ド 減	コ ロ イ ド 増, コ ロ イ ド 減	同 左 (13)	O.B.	O.B.	±
胸 腺		O.B.	髄質粗 (7)	皮質菲薄 (13)	O.B.	O.B.	±

認め、極大量群には増血の減少するものおよび脂肪化するものを散見するようになった。

(6) 心：大量群より心筋の好酸性変性が現われ、極大量群ではこれに、軽度の出血、左室心尖部外膜より筋層におよぶ肉芽腫様物質、および不染色変性が加わった。

(7) 膵：腺細胞外側に空胞を認めるものがあつた。

(8) 副腎：中等量群ではリポイド減少、脂肪滴あるいは束状層の萎縮を示すものが散見されたが、量を増すに従つて多く認められた。

(9) 甲状腺：極大量群にコロイドのやや減少したものを認めた。

(10) 胸腺：中等量に皮質が菲薄1例、大量群に髄質が粗となつたもの1例を認めた。

b) 特に変化がなかつた臓器：睪丸、卵巣。

5. 慢性実験 (ラット6カ月)

a. 体重および生死の推移：経口適用群では、対照群と同様の体重増加を示し有意差はなかつたが、検体群は、バラツキが大きく、1/4 LD₅₀ 群で6カ月生存しないものが3例あつた。筋注群では、注射開始3カ月まで

は大きな差異はみられなかつたが、まず 1/4 LD₅₀ 群が明らかに、次いで 1/12 LD₅₀ および 1/36 LD₅₀ 群が次第に体重が減少しはじめ、4カ月後には明らかに有意の差を示した。しかし 1/108 LD₅₀ 群には有意の差はなかつた。

b. 尿の変化：経口適用群では、ときに潜血を認めるものがあるくらい。筋注群では、pH がやや変化し、対照群では 5.5 の pH が、検体群雄は 5.0~6.5、雌は 5.0~7.0 となり、潜血を認めるものを散見するくらいで、亜急性の大量群に認めた糖は検出できなかつた。

c. 血液所見：経口群に赤血球数の少ないもの、筋注群に多いものが認められる程度であつた。

d. 湿臓器重量：特に異常を認めなかつた。

e. 組織学的変化 (写真1~8)

1) 経口適用群 (表6)

a) 特に変化を認めた臓器

(1) 脾：小量群において赤髄に好酸性浸潤を認めるものが存在する程度であつた。

(2) 肝：大量群において肝細胞の大きさの不同、星細

Aminosidine の組織学的所見 (慢性・6ヵ月)

写真1 肺: 気管支肺炎 (充血軽度) (0.1 g/kg i.m. 6ヵ月) ×40 H.E.

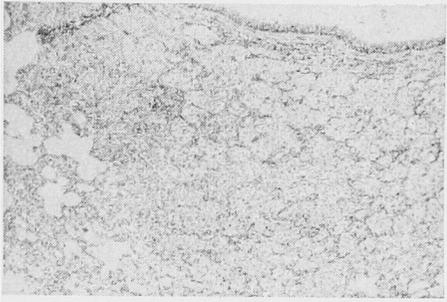


写真5 肝: 肝小葉中間帯泡沫様細胞腫張および小円形細胞浸潤 (0.1 g/kg i.m. 6ヵ月) ×100 H.E.

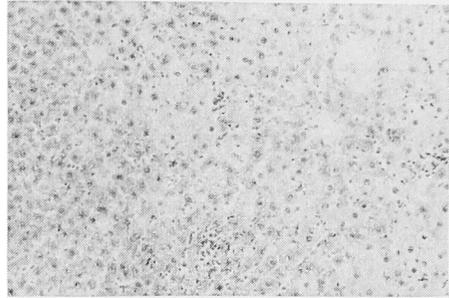


写真2 肺: 胞隔肥厚, 血管周囲好酸球浸潤巣 (0.1 g/kg i.m. 6ヵ月) ×400 H.E.

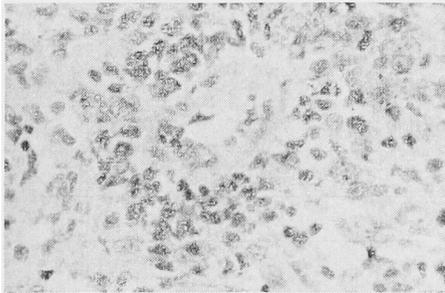


写真6 副腎: 束状網状両帯の細胞に大脂肪滴出現 (0.3 g/kg i.m. 6ヵ月) ×100 H.E.

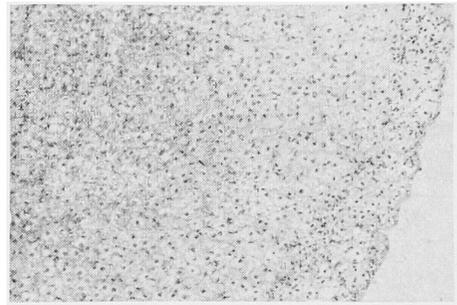


写真3 腎: 尿細管細胞菲薄および管腔拡張ならびに円形細胞浸潤 (0.3 g/kg i.m. 6ヵ月) ×40 H.E.

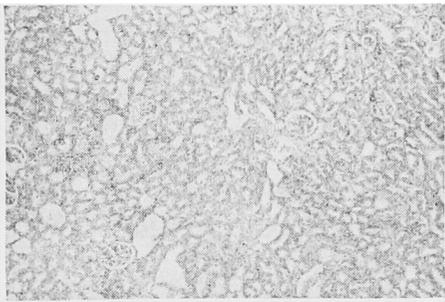


写真7 胸腺: 髓質粗および実質内出血 (0.3 g/kg i.m. 6ヵ月) ×100 H.E.

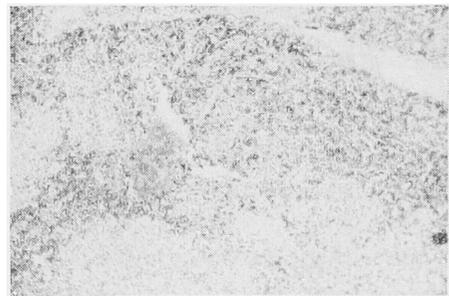


写真4 肝: 肝細胞索萎縮状 (0.3 g/kg i.m. 6ヵ月) ×40 H.E.

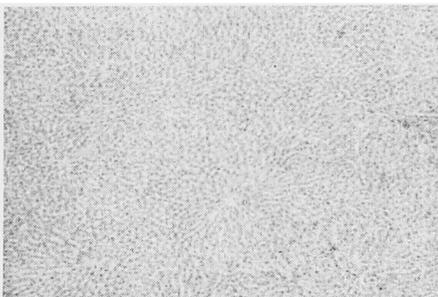


写真8 脳下垂体前葉: 好酸性細胞の減少 (0.3 g/kg i.m. 6ヵ月) ×400 H.E.

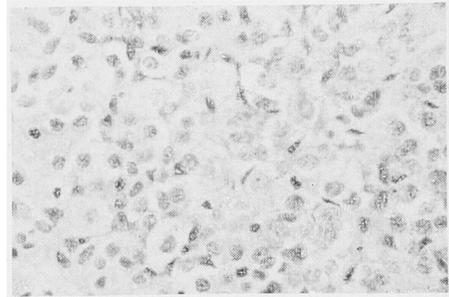


表6 アミノサイジン6カ月経口適用によるラットの組織学的所見

臓器	用量	5.4 g/kg	1.8 g/kg	0.6 g/kg	0.2 g/kg	対 照	判定
心		好酸性変性 (4)	O.B.	O.B.	うっ血 微細出血 ± (5)	O.B.	—
肺		胞 隔 肥 厚	胞隔肥厚, 好酸性浸潤 卅 (17) (18)	胞隔肥厚, 好酸性浸潤 リンパ様組織拡大(4)	同 左	胞隔肥厚 出血 ±	+
脾		O.B.	O.B.	O.B.	赤髄に好酸球浸潤 (5)	O.B.	±
肝		間質に小円形細胞浸潤 (4)	同 左 肝細胞の大小不同 (5)	O.B.	静脈洞に好中球, 間質に好酸球浸潤 (5)(5)	O.B.	+
腎		間質増殖, 小円形細胞浸潤, 腎盂炎(3)(4)	同 左 糸球体の腫脹, 虚脱 (17) (18) (25) (26)	O.B.	間質に円形細胞浸潤	同 左	+
膵		O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	—
副 腎		大脂肪滴, リポイド層	同 左 皮質肥厚 (25)	同 左	リポイド増	リポイド増	±
消化器		O.B.	O.B.	好酸球浸潤 (34) (35)	O.B.	O.B.	±
生殖器		O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	—
骨 髄		O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	—
甲状腺		コロイド減 (4) (11)	コロイド減 (17) 増 (25)	O.B.	O.B.	O.B.	±
胸 腺		皮質菲薄, 髓質粗(4)	線維増殖 (18)	O.B.	O.B.	O.B.	+
下垂体		好酸性細胞浸潤, 核濃縮 (3) (11)	同 左 (17)	O.B.	O.B.	O.B.	±

胞の増殖および間質に円形細胞の浸潤が認められるものが多かつたが、低用量になるほど、この頻度は低下した。低用量は間質に好酸性浸潤を認めた。

(3) 腎：大量群に糸球体および尿管細胞の腫脹があり、極大量群ではこれらの腫脹うっ血あるいは一部虚脱と腎盂炎あるいは間質の小円形細胞浸潤が加わつた。

(4) 副腎：大量群に皮質肥厚、束状帯萎縮、リポイド減少および中に脂肪滴の出現するものもあつた。

(5) 肺：胞隔肥厚、好酸球浸潤、リンパ様組織の拡大を認めるものが多かつた。

b) 特に変化がなかつた臓器：心、下垂体、胃腸、膵、睾丸、卵巣、胸腺、甲状腺、骨髓。

2) 筋注群 (表7)

a) 特に変化を認めた臓器

(1) 脾：中量群においては、白髄縮小とうっ血を認めるものがあり、大量群では、これに白髄拡大が加わつた。極大量群では、白髄拡張がほとんどのものに認められ、貧血性となり、ことに周辺部に多かつた。胚中心に大きな細胞および分割像が認められた。

(2) 肝：大量群ではこの傾向が大となつた。極大量では肝細胞索の萎縮または離開、中心帯の肝細胞の腫大および脂肪浸潤を認めるものがあつた。

(3) 腎：中量群では尿管細胞腫脹、腎盂および間質の小円形細胞浸潤を認め、大量では、これに糸球体一部の虚脱が加わり、極大量では尿管腔拡大をおこして、円柱を認めるものがあつた。

(4) 消化管：極大量および大量群に粘膜菲薄化を認める部分をもつものがあつた。

(5) 骨髓：小量群より大量群に至るまで増血促進を認め、大量群より増血の減少するものおよび脂肪化するものを散見するようになった。

(6) 心：大量群より心筋の好酸性変性が現われ、極大量群ではこれに、軽度の出血、左室心尖部外膜より筋層におよぶ肉芽腫様物質、および不染色変性が加わつた。

(7) 肺：大量群に、気管支肺炎 (充血は軽度) を認めるものがあり、全検体群に、胞隔肥厚、好酸性浸潤を認めた。

(8) 副腎：中等量群ではリポイド減少、脂肪滴あるい

表7 アミノサイジン6カ月筋注によるラットの組織学的所見

臓器	用量	300 mg/kg	100 mg/kg	30 mg/kg	10 mg/kg	対 照	判定
心		心外膜に小円形細胞浸潤. 士 (101)	O.B.	O.B.	O.B.	好酸性変性	士
肺		胞 隔 肥 厚	同 左 気管支肺炎 (121)	胞隔肥厚, 好酸性浸潤 ++ (133) (136)	同 左	胞隔肥厚	士
脾		貧血性 (101) (111)	同 左 (119) (128)	やや貧血性 (136) 好酸球浸潤 (141)	同 左 (149)	O.B.	+
肝		間質性小円形細胞浸潤 (111) 肝細胞腫大, 肝細胞索萎縮 (111)	肝細胞索離解, 星細胞増 (119) (126)	肝細胞索萎縮士 (133) (143) 間質細胞浸潤士 (133) (143)	小円形細胞浸潤 肝細胞索萎縮士 (158)	同 左 士 (174)	+
腎		尿細管壁細胞菲薄, 管腔拡張, 円形細胞浸潤	同 左 糸球体一部虚脱 (121) (128)	同 左 士	間質と腎盂に円形細胞浸潤	間質に円形細胞浸潤	+
膵		O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	-
副 腎		大脂肪滴, リポイド増	リポイド増	リポイド増士	同 左	同 左	士
消化器		胃粘膜菲薄 (101)	同 左 (119) (126)	胃腸粘膜下に好酸性浸潤 (133) (136)	O.B.	O.B.	士
生殖器		O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	-
骨 髄		O.B.	O.B.	脂肪やや増 (141)	O.B.	O.B.	士
甲状腺		コロイド減 (101)	O.B.	O.B.	O.B.	O.B.	士
胸 腺		髓質縮少粗 (101) (111)	髓質萎縮 (119)	O.B.	O.B.	O.B.	士
下垂体		好酸性細胞減少	O.B.	好酸性細胞核濃縮 (136)	O.B.	O.B.	士

は束状層および網状帯の萎縮を示すものが散見されたが、量を増すに従って多く認められた。

(9) 甲状腺：極大量群にコロイドのやや減少したものを認めた。

(10) 胸腺：中等量に萎縮および出血大量群に髓質が粗となつたもの1例を認めた。

b) 特に変化がなかつた臓器：膵, 睪丸, 卵巢。

IV. 総 括

1) ラットでは大量筋注により, 立毛, 静穏, 呼吸粗大のち痙攣をおこして死に至つた。経口適用では, 立毛, 静穏のち, 下痢, 体温低下, 呼吸抑制のち死に至つた。

LD₅₀ (i.m.) = 1.2 g/kg (1.15~1.24)

LD₅₀ (p.o.) = 21.62 g/kg (20.51~22.78)

2) 1/2 LD₅₀ 経口適用ラットは尿には糖を認めただのみ, 赤血球数および血色素量のやや多いものが散見できる程度であつた。対照よりも体重の延びの悪いのに伴つ

て死ぬものは1週間前後に現われた。心, 肺 (オスのみ) および脾の重量が少ないものがあつた程度であつた。

組織学的に尿細管に軽度の空胞変性および肝に限局性肝細胞萎縮および壊死がおもな所見で, ときに小腸胚細胞の分泌減少および副腎束状態のリポイド減少がみられた。

3) 1/2 LD₅₀ 筋注群は経口群に比べて変化が大きく, 尿に変化のないものが多いが, 蛋白, 糖および潜血の出現が散見された。血液は, 赤血球数および血色素量のやや多いもの, アルカリ性フォルフターゼ低下を示すものが認められる程度であつた。

重量が減少した臓器は, 心, 肺, 膵, 副腎, 睪丸, 卵巢であつた。

組織学的には, 腎の尿細管拡張, 円柱, 糸球体虚脱, 腎盂および間質に円形細胞浸潤, 肝の小円形細胞浸潤が認められた。このほか胸腺の出血傾向および副腎のリポ

イド減少がみられた。

4) ラット3カ月経口適用群の尿は、対照群で pH 5.0 であつたが、大量および中等量群において pH 6.0 になるもの、糖が陽性になるものが若干みられた。血液ではアルカリフォスファターゼ活性の低いもの1例をみたのみで、その他には特に変化を認めなかつた。

重量の減少した臓器は大量および中等量における心、肺、脾、肝、胸腺および副腎であつた。

組織には、経口1カ月群よりもやや強いと思われる変化群がみられた。

5) ラット3カ月筋注群の尿においては、経口群の傾向が明らかとなり、pH が 6.0 になるもの、糖が陽性または強陽性となるものが増え、潜血は高用量で陽性となつたが蛋白、ケトン体は、明らかにしえなかつた。

血液の変化は認め難い。重量の減少した臓器は、心、肺、脾のみで、卵巣の軽度増量をみた。

組織学的には、腎の尿細管壁細胞壊死、管腔内の円柱および間質の細胞浸潤、肝の星細胞増加、脾の白髄周辺帯の拡張、胃腸粘膜の菲薄化が認められた。

6) ウサギの1カ月筋注群は体重の増加、尿には特に変化を認めなかつた。大量における組織像は、腎の尿細管腫脹、糸球体うつ血、あるいは糸球体上部の軽度萎縮、一部虚脱という腎の変化が主体で、肝の星細胞移動、間質増生、脾の貧血および白髄胚中心拡張という網内系の変化が認められ、これに胃粘膜萎縮、骨髄の造血増加、および脾の Siderophagen がみられた。肺の好酸性細胞浸潤および心の好酸性変性が加わつた。

中等量においては、腎の変化が軽くなつて尿細管腫脹の程度となり、これと副腎の糸球体腫脹、骨髄の造血増加が加わるのみであつた。少量においては、これらの変化はさらに軽くなり、一部に好酸性変性、副腎の糸球体上層部にやや萎縮するものがあり、骨髄に軽度の造血の増生が認められた。

7) ラット6カ月经口群は体重増加のバラツキが大きくなる程度で有意差はなく、尿、血液は、極大量群ではアルカリフォスファターゼ活性低下、尿素Nの上昇のほかはみるべき変化なかつた。組織学的に3カ月のものと同様の所見が腎の細尿管糸球体、腎盂および間質に認められたが、程度は軽くなり、肝における変化も同様であるが、肝細胞の大小不同、間質の細胞浸潤、ことに中等量以下で好酸球の浸潤が目立ち、好酸球の浸潤は肺に及んだ。甲状腺に輪切り状細胞増殖巣があることも注目できた。

8) ラット6カ月筋注群では、筋注開始3カ月後から、最高量群である1/4 LD₅₀ 群から体重減少が現われ、量が減るに従つて体重増加抑制開始が遅延した。しかし

1/108 LD₅₀ 群では影響はなかつた。対照では酸性側で安定していた pH は中性に近く移動し、中に潜血を認めるものもあつた。極大量群の尿素N上昇以外、血液にみるべき変化はなかつた。組織学的な変化は経口群とはほぼ同様であるが、腎の間質の円形細胞浸潤、肝、肺の好酸性浸潤が著しく、肝、脾、骨髄脳下垂体、胸腺あるいは甲状腺に萎縮、脂肪性変性が認められた。大量群の気管支肺炎を注目してよいだろう。

V. 考 察

LD₅₀ がきわめて大きく、筋注で 1.2 g/kg 経口で 21.62 g であつた。臨床量は 500 mg/body/day (i.m.)、すなわち 50 kg の大人で、10 mg/kg に相当するから、LD₅₀ i.m. は臨床量の 120 倍に相当してきわめて安全である。長期使用による毒性の一部がみられはじめるのは、その 10 倍であり、1カ月以内のときは、経口では LD₅₀ も大きいし、組織の変化も軽度であつた。他の Streptomycin 属のものが、そうであるように、腸管よりの吸収が悪いためと思われる。

筋注を含めて、全体の経過をつぎのように考え直してみることができる。1/2 LD₅₀ を1カ月適用しても、ほとんど組織学的な強い変化を伴わず死に至る。臨床検査で尿の糖、蛋白および潜血、赤血球の増加をみる。これは AMD による局所刺激が機能的に最も強いが、組織がそれに耐えていることを示している。3カ月になると、組織は傷害されて退行性的変化が強くなると共に、機能的な変化が軽減した。6カ月になると、量が多いほど退行性変化が残つてそれが陳旧化し、極大量では、心および肺に直接刺激と思われる炎症性変化が依然として存在し、血中尿素Nの上昇という腎障害を思わせる障害が残つた。副腎、下垂体、甲状腺、胸腺にも同様の退行性の像がみられた。量が少いと、回復の徴候としての好酸性および間質反応がみられ、内分泌臓器にも同様の回復傾向がみられた。少量では特別な所見はなくなつた。このことは長期使用に当たつて、3カ月付近の山をこえれば、副作用発現の可能性もまた少なくなることを示唆すると考えてよいだろう。

VI. 要 約

Aminosidine (AMD) のラット LD₅₀ (i.m.)=1.2 g/kg (1.15~1.24), LD₅₀ (p.o.)=21.62 g/kg (20.51~22.78)。ラット、ウサギに 1/2 LD₅₀ より 1/108 LD₅₀ に至る量を1カ月、3カ月ないし6カ月にわたつて、経口適用および筋注したのちの変化はつぎのとおりである。

AMD を筋注した場合は、1/36 LD₅₀ 以上に3カ月以後、適用量に応じて、体重増加抑制が強かつ早く現われた。きわめて大量では、尿の pH の中性化、蛋白、糖および潜血が出現する場合があります、これは腎の尿細管

腫張、管腔拡大、管腔内の円柱、糸球体のうつ血、軽度萎縮あるいは一部虚脱、間質に小円形細胞浸潤という組織像を伴った。

肝は星細胞増加または移動および間質増生がみられるのみで、機能検査の所見がほとんどなかつたことと平行して、肝実質の傷害はみられなかつた。骨髓に造血像および脾の siderophagen および貧血がみられたが、末梢血液像には時折、増血を示すものが現われるくらいで著変をみなかつた。きわめて大量の場合は胃粘膜萎縮、心および肺の好酸性細胞変性および副腎の糸球带上層部の軽度萎縮がみられる程度であつた。これらには雌雄の差はみられなかつた。

AMD を経口適用した場合には、これらの変化がほとんどといつてよいくらい少なく、所見といえば、きわめて大量 ($1/2 LD_{50}$) のときの、赤血球の軽度増加、心および脾、ときとして副腎の減量を認める程度。尿には糖が弱陽性となるものが時折現われるに過ぎなかつた。

以上の所見から、AMD 経口適用ではみるべき変化は

ないが、筋注した場合は大量のとき、排泄部位である腎に軽度の機能的にも形態学的変性をおこすが、そのほかは大量の場合のみ、肝および脾に属する網内系に対する影響、副腎球状層上層部に萎縮、軽度の造血が組織学的証明できる程度の変化しか現わなかつた。組織学的変化は、初期に小さく3カ月に大きく、若干の機能の変化を伴うが、時が経つにつれて陳旧化し、大量では萎縮、中等量では回復像を交えるようになった。機能的には最初の変化が大きく、3カ月では小さくなり、6カ月では腎機能低下によると思われる血中尿素Nの上昇以外は所見がなくなつた。

文 献

- 1) ARCAMON, F., BERTAZZIO, C., GHIONE, M. and SCOTTI, T. (1959): *Giorn. di Microbiol.*, 7, (4)—協和醗酵 Aminosidine 基礎資料より引用
- 2) DAIKOS, G.K., KOURKOU MELI, P. and PARDELIS, A. (1962): *Antibiotics & Chemotherapy* 12, (4)—協和醗酵 Aminosidine 基礎資料より引用

STUDIES ON ACUTE, SUB-CHRONIC AND CHRONIC TOXICITY OF AMINOSIDINE (AMD) IN RATS AND RABBITS

RYUTA ITO, HIRONORI KAWAMURA, SUZUKO NAKAGAWA, HAN SUN CHANG,
SHUICHI KOBAYASHI, MIYAKO OHMOTO, SHINGO MATSUURA,
SUSUMU TOIDA & KIMIKAZU MOMOZAWA

Department of Pharmacology, Toho University School of Medicine

Acute LD_{50} of AMD was 21.62 g/kg (p.o.) and 1.20 g/kg (i.m.) in rats. In chronic administration of over 30 mg/kg of AMD, slight changes in urine and blood occurred irrespective of considerably evident histological changes in kidney and liver. At the end of the first month, neutralization of pH, protein, sugar and occult blood in urine, slight increase in the numbers of erythrocytes, hemoglobin and slight decrease in the activity of alkaline phosphatase appeared. In liver, focal atrophy, fat infiltration of liver cells and round cell infiltration of interstitial tissues occurred. In kidney, atrophy in glomerulus, degeneration of wall cell, dilatation and hyaline cylinders in tubulus appeared. The changes in urine and blood were most evident at the end of first month, became weaker in the third month and disappeared in the sixth month. In the first month, the degenerative changes in liver and kidney was unexpectedly weak, in the third month, became stronger accompanying the equal changes in adrenal, thyroid or thymus, and in the sixth month, these changes still remained in higher doses, but the signs of recovery appeared in lower doses.