

DKB と代用血漿剤の併用投与による腎障害の発生について

岩 本 昌 平

東京歯科大学第一口腔外科学教室(主任 大森清弘教授)

I. 緒 言

3',4'-Dideoxykanamycin B は、新しく開発された Aminoglycoside 系の抗生物質であり、緑膿菌、多剤耐性大腸菌、多剤耐性ブドウ球菌およびその他のグラム陰性菌に抗菌力を示すといわれている。著者ら¹⁻⁹⁾は今までに抗生物質と代用血漿剤の併用投与による腎障害ならびに腎不全発生について Kanamycin, Kanendomycin, Vistamycin および Gentamicin 等について報告して来た。この 3',4'-Dideoxykanamycin B も Aminoglycoside 系に属するものであるから副作用として聴器毒性および腎毒性があるものと考え。そこで今回は Kanendomycin ならびに 3,4-Dideoxykanamycin B を低分子 Dextran (以下、Dx₄₀ と略) と併用して腎に対する障害を比較検討したので報告する。

II. 実験材料および方法 (Table 1)

1. 実験動物：動物は田村実験医学研究所のウイスター系ラットを継代自家繁殖させたもので、体重が雄 200 g 以上および雌 150 g 以上の成熟ラットを用いた。
2. 投与薬剤：抗生物質は Kanendomycin (以下、AKM と略) および 3',4'-Dideoxykanamycin B (以下、DKB と略) である。
3. 投与方法：抗生物質は筋肉内に、代用血漿剤は腹

腔内に注射した。抗生物質と代用血漿剤の併用投与群では、抗生物質を筋注して、1時間後に代用血漿剤の腹腔内投与を行なった。抗生物質あるいは代用血漿剤の投与はいずれも1回である。

4. 実験方法：実験 1, 実験 2 および実験 3 において行なった (Table 1)。

実験 1 は、健常無処置ラット 20 匹(雄 10 匹, 雌 10 匹) を使用して対照群とした。

実験 2 は、代用血漿剤あるいは抗生物質の単独投与後の経日的観察群で、Dx₄₀ 50 ml/kg, Dx₄₀ 20 ml/kg, AKM 100 mg/kg および DKB 20 mg/kg をそれぞれ単独投与した 4 群である。実験期間は 1, 2, 3, 4, 5, 6 および 7 日目にわたるもの、あるいは、1, 4 および 7 日目をとりあげたものとして実験例数は、各日とも 3 匹である。

実験 3 は、抗生物質と代用血漿剤との 1 回併用投与の経日的観察群で、i) AKM と Dx₄₀ 併用群および ii) DKB と Dx₄₀ の併用投与群である。

5. 検索方法：血中尿素窒素の測定と腎の病理組織学的検索を行なった。

i) 血中尿素窒素 (BUN) は、エーテル麻酔下に、股動脈から血液を採取し、血清分離後、Uni-graph

Table 1. Experimental methods

Experiment 1: Twenty untreated normal animals as control (10 males and 10 females)

Experiment 2: Daily observation of animals treated by either an antibiotic or plasma expander

Group of animals treated with	Dosage of antibiotic	Dosage of plasma expander	Duration of experiment(days)	No. of animals experimented
Dx ₄₀ alone		50 ml/kg 20	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 day "	21 21
AKM alone	100 ml/kg		"	21
DKB alone	20		1, 4, 7	9

Experiment 3: Daily observation of animals treated by an antibiotic with plasma expander

	100 ml/kg	50 ml/kg	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 day	21
	20	50	"	21
AKM+Dx ₄₀	20	50	"	21
	8	50	"	21
	4	50	"	21
DKB+Dx ₄₀	100	50	1, 4, 7	9
	20	50	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	21

(Warner Cilcot 社製) を用いて測定した。

ii) 病理組織学的検索は、エーテル麻酔下に採血後ただちに腎を摘出し、グルタル固定液で固定後、通法によりパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し鏡検した。

III. 実験結果

1. BUN 測定値について (Table 2)

実験 1: 健常無処置対照群

この群でのラット 20 匹の BUN 測定値は、15~22 mg/dl, 平均 19 mg/dl で、ほとんどばらつきがなく、雌雄の別あるいは体重に関係なく、ほぼ一定値を示した。BUN 測定値の 30 mg/dl 以上を上昇と判定し、以下 BUN 値上昇とは 30 mg/dl 以上の測定値を示す。

実験 2: 代用血漿剤および抗生物質の 1 回単独投与群
Dx₄₀ 50 ml/kg 単独投与群, Dx₄₀ 20 ml/kg 単独投与群, AKM 100 mg/kg 単独投与群および DKB 20 mg/kg 単独投与群では全例に 30 mg/dl 以上の上昇は認められなかった。

実験 3: 抗生物質と代用血漿剤 1 回併用投与群

i) AKM と Dx₄₀ との 1 回併用投与群

AKM 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との 1 回併用投与群では、1 日目に 2 例、2 日および 3 日目に各 1 例、4 日、5 日および 7 日目に各 2 例上昇が認められ、このうち 7 日目の 1 例は 240 mg/dl でとくに高い値を示し

た。また、AKM 20 mg/kg と Dx₄₀ 20 ml/kg との 1 回併用投与群では、3 日目の 3 例および 4 日目の 1 例に上昇が認められた。AKM 8 mg/kg と Dx₄₀ 20 ml/kg との 1 回併用投与群では、5 日目の 2 例に上昇があつた。他の群では、上昇は認められなかった。以上 5 群のうち、AKM 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との併用投与群で BUN 値の上昇例が最も多かつた。

ii) DKB と Dx₄₀ との 1 回併用投与群

DKB 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との 1 回併用投与群では 1 日目の 2 例および 4 日目の 1 例に上昇が認められ、このうち 1 日目の 1 例は 140 mg/dl で高い値を示した。DKB 20 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との 1 回併用投与群では、1 日目の 2 例および 6 日目の 1 例に上昇が観察された。以上 2 群のうちでは、DKB 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との併用投与群で BUN 値の上昇例が多かつた。

小 括

Dx₄₀ 50 ml/kg, AKM 100 mg/kg および DKB 20 mg/kg それぞれの単独投与群では、BUN 値の上昇は認められなかった。AKM 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg 併用投与群では BUN 値の上昇例が観察された。AKM 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との併用群が DKB 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との併用投与群よりも BUN 値の上昇例が多く、しかも高値を示した。

Table 2 BUN values

Experiment 1: Untreated normal control animals

No. of rats	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
BUN (mg/dl)	20	20	17.5	20	17.5	20	20	20	22	17.5	17.5	22	20	17.5	15	20	17.5	20	20	17.5

	Group treated with	Dosage of anti-biotic (mg/kg)	Dosage of plasma expander (ml/kg)	Day 1		2		3		4		5		6		7					
Experiment 2	Dx ₄₀ alone		Dx ₄₀ 50 Dx ₄₀ 20	15 17 25 15 15 15	15 20 20 17 17 15	15 20 20 17 20 15	15 15 15 20 20 17	20 25 20 20 17 22	25 17 20 20 20 20	22 20 20 20 20 15	22 20 20 20 20 17	22 20 20 20 17 22	22 20 20 20 17 22	22 20 20 20 17 22	22 20 20 20 17 22	22 20 20 20 17 22	22 20 20 20 17 22	22 20 20 20 17 22	22 20 20 20 17 22	22 20 20 20 17 22	
	AKM alone	AKM 100		22 25 17	25 25 22	25 22 22	25 25 25	20 20 22	22 22 20	22 20 20	22 20 20	22 20 20	22 20 20	22 20 20	22 20 20	22 20 20	22 20 20	22 20 20	22 20 20	22 20 20	
	DKB alone	DKB 20		22 20 20							20 17 15								25 20 20		
Experiment 3	AKM + Dx ₄₀	AKM 100	Dx ₄₀ 50	80 20 150	20 240 27	188 22 22	st 42 32	22 50 32	20 20 22	240 30 27											
		AKM 20	Dx ₄₀ 20	25 25 25	22 27 27	30 37 32	22 32 20	25 22 27	22 27 25	25 22 27											
		AKM 20	Dx ₄₀ 10	20 15 22	17 20 22	17 20 17	20 20 17	20 20 17	17 17 17	17 15 15											
		AKM 8	Dx ₄₀ 20	25 20 20	22 22 22	22 27 27	17 22 27	27 32 30	st 20 25	22 27 22											
		AKM 4	Dx ₄₀ 20	17 17 17	27 22 22	20 25 22	20 20 17	22 25 25	26 25 22	22 27 27											
	DKB + Dx ₄₀	DKB 100 DKB 20	Dx ₄₀ 50 Dx ₄₀ 50	20 30 140 30 32 22							22 50 17 25 22 25								20 25 st 20 20 27		

* Died on 2nd day.

Table 3. Histopathologic findings

Groups	Dosage of antibiotic (mg/kg) and plasma expander (ml/kg)	Days of observation			Epithelium of renal tubule				Lumen of renal tubule				Albuminous substance in Bowman's capsule		Interstitialium		Severity of entire lesion								
		Days of observation			Hydropic degeneration	Atrophy		Regeneration	Enlargement	Cast		Distal proximal	Distal proximal	Distal proximal	Distal proximal	Round cell infiltration		Edema							
		1	4	7		Distal proximal	Distal proximal			Hyaline	Granular														
Single use	AKM 100	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
		4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
		7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
AKM + Dx ₄₀	DKB 20	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
		4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
		7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
Combined use	AKM 100 Dx ₄₀ 50	1	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+					
		4	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+				
		7	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+				
	AKM 20 Dx ₄₀ 20	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
		4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
DKB 100 Dx ₄₀ 10	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
DKB 8 Dx ₄₀ 20	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
DKB 4 Dx ₄₀ 20	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
DKB + Dx ₄₀	DKB 100 Dx ₄₀ 50	1	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		4	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		7	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Combined use	DKB 20 Dx ₄₀ 50	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

: Remarkable change, + : Moderate change, + : Slight change, ± : Quite slight change, - : No change.

2. 腎の病理組織学的所見 (Table 3)

実験 1 無処置対照群

この群では腎に変化を認めなかつた。

実験 2 代用血漿剤 1 回単独投与群および抗生物質 1 回単独投与群

Dx₄₀ 50 ml/kg 単独投与群において、1日目の3例、4日目および7日目の1例に近位尿細管上皮の軽度の空腔変性が散在性限局性に認められ、4日目の1例に遠位尿細管腔の軽度の拡大がみられた。Dx₄₀ 20 ml/kg, AKM 100 mg/kg および DKB 20 mg/kg 単独投与群においては腎に変化を認めなかつた。

実験 3 抗生物質と代用血漿剤との1回併用投与群

i) AKM と Dx₄₀ との1回併用投与群

AKM 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との併用投与群において、1日目の2例、4日目の2例および7日目の3例に尿細管上皮、とくに近位尿細管上皮に中等度以上の空腔変性、いわゆる Osmotic nephrosis の所見を認めた(Photo 1)。尿管腔の拡大は1日目の2例が軽度、4日目および7日目の2例が中等度で、拡大は主として

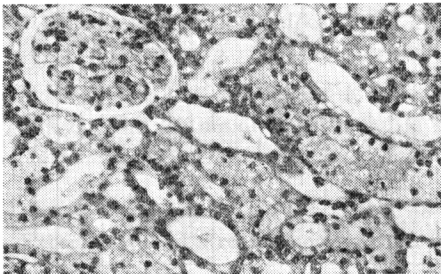


Photo 1 100 mg/kg AKM+50 ml/kg Dx₄₀: A marked vacuolar degeneration is observed in the epithelium of proximal tubule, so-called an osmotic nephrosis. The lumen of the tubule is enlarged, exhibiting an exfoliated epithelia. (H-E stain)

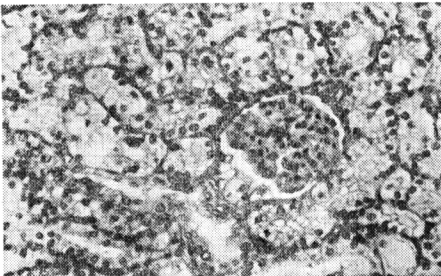


Photo 2 100 mg/kg DKB+50 ml/kg Dx₄₀: A marked vacuolar degeneration is observed in tubular epithelium, so-called an osmotic nephrosis. (H-E stain)

遠位尿細管にみられた。また1日目および4日目の1例ずつに顆粒円柱が、7日目の1例に硝子様円柱が出現した。また7日目の遠位尿細管腔の拡大した例の間質に円形細胞浸潤が観察された。AKM 20 mg/kg と Dx₄₀ 20 mg/kg との併用群において、4日目および7日目の1例ずつに近位尿細管上皮に軽度ないし中等度の空腔変性、1日目の1例と4日目の2例、7日目の1例に尿管腔の軽度の拡大を認めた。AKM 8 mg/kg と Dx₄₀ 20 ml/kg との併用群において、1日目の1例に間質に軽度の円形細胞浸潤を認めた。その他の併用群においては腎に変化を認めなかつた。

ii) DKB と Dx₄₀ との1回併用投与群

DKB 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との併用投与群において、1日目の2例、4日目の1例および7日目の1例に尿管腔の拡大は1日目の1例および4日目の1例が中等度で、尿管腔の拡大は主として遠位尿細管にみられた。また1日目、4日目および7日目の1例ずつに硝子様円柱を、7日目の1例に顆粒円柱を認めた。さらに、4日目の1例に軽度な円形細胞浸潤を認めた。DKB 20 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との併用群において、1日目の2例に近位尿細管上皮に軽微な空腔変性を、1日目の1例と4日目の1例に遠位尿細管腔に拡大を認め、4日目の1例に間質に円形細胞浸潤を認めた。

小 括

実験2の抗生物質あるいは代用血漿剤の単独1回投与群において、Dx₄₀ 50 ml/kg 単独投与群においてだけ、近位尿細管上皮に散在性限局性に軽度の空腔変性例が出現したが、他の AKM, DKB および Dx₄₀ 20 ml/kg の単独投与群では腎に変化を認めなかつた。実験3の抗生物質と代用血漿剤との併用投与の経日的観察群においては、AKM と Dx₄₀ および DKB と Dx₄₀ との併用投与群の間に、病理組織学的に病変の質の相違はなく、いずれも尿管腔の空腔変性が主な変化で、その程度は、AKM と Dx₄₀ との併用群が強かつた。

3. BUN 測定値と病理組織所見との対比 (Table 4)

抗生物質、あるいは代用血漿剤の単独投与の経日観察群、Dx₄₀ 50 ml/kg 単独1回投与群では、BUN 値の上昇は認められず、9例中4例に軽度の近位尿細管上皮の空腔変性がみられた。Dx₄₀ 20 ml/kg, AKM 100 mg/kg および DKB 20 mg/kg 単独投与群では変化は観察されなかつた。

抗生物質と代用血漿剤との併用投与の経日的観察群 (実験 3)

i) AKM 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との併用

Table 4. Correlation between BUN values and histopathologic findings

Group	Dosage of antibiotic (mg/kg)	Dosage of plasma expander (ml/kg)	Period of determination (days)								
			1			4			7		
Dx ₄₀ alone		50	15 ±	17 +	25 +	15 —	15 —	15 +	22 —	20 —	20 +
		20	15 —	15 —	15 —	20 —	20 —	17 —	20 —	20 —	15 —
AKM alone	100		22 —	25 —	17 —	25 —	25 —	25 —	22 —	20 —	20 —
DKB alone	20		22 —	20 —	20 —	20 —	17 —	15 —	25 —	20 —	20 —
AKM+Dx ₄₀	100	50	80 +	20 —	150 +	st	42 +	32 +	240 +	30 +	27 +
	20	20	25 ±	25 —	25 —	22 ±	32 +	20 ±	25 —	22 ±	27 +
	20	10	20 —	15 —	22 —	20 —	20 —	17 —	17 —	15 —	15 —
	8	20	25 —	20 —	20 —	17 —	22 —	27 —	22 ±	27 —	22 —
	4	20	17 —	17 —	17 —	20 —	20 —	17 —	22 —	27 —	27 —
DKB+Dx ₄₀	100	50	20 —	30 +	140 +	22 —	50 +	17 —	20 —	25 +	st
	20	50	30 —	32 ±	22 ±	25 —	22 —	25 ±	20 —	20 —	27 —

群では、8例中6例にBUN値の上昇、8例中7例に尿細管上皮の空胞変性が認められ、両者が併発したのは8例中6例であつた。AKM 20 mg/kg と Dx₄₀ 20 ml/kg との併用群では4日目の1例にBUN値が上昇し、9例中2例に、主として近位尿細管上皮の空胞変性が認められた。

ii) DKB 100 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との併用群で、8例中3例にBUN値の上昇、8例中4例に主として尿細管上皮に空胞変性を認め、両者が併発したのは8例中3例であつた。AKM 20 mg/kg と Dx₄₀ 50 ml/kg との併用群で、9例中2例にBUN値の上昇、9例中3例に腎尿細管上皮に極く軽い空胞変性を認め、両者が併発したのは2例であつた。

IV. 考 察

代用血漿剤は手術中ないし手術後に使用され、従がつて抗生物質と併用されることが多い。

今回、著者が実験に使用したものは、Aminoglycoside系のAKMおよびDKBで、これらとDx₄₀とを併用投与した。またAKMおよびDKBの1回単独投与も行なつた。AKMの腎障害について、中村¹⁰⁾はラットに1日量80 mg/kg、21日間連続筋注しても、尿蛋白および尿糖はともに陰性であり、1日量160 mg/kg、21

日間連続筋注で、BUN値、および血清クレアチニンの軽い上昇がみられ、腎に尿細管上皮の扁平化がみられ、さらに1日量320 mg/kg、21日間連続筋注では、腎に尿細管上皮の扁平化、空胞化、および一部壊死が認められたと報告している。山作¹¹⁾は犬に1日量100 mg/kg、3日間連続筋注したが、腎機能の低下はみられず、また家兎に1日量150 mg/kg、6日間連続筋注したところ、臨床的に明らかな腎機能障害はみられなかつたが、近位尿細管上皮の空胞変性と、一部に壊死を認め、また遠位尿細管上皮の萎縮と尿細管腔の拡張がみられたと報告している。真下¹²⁾は健常腎の人に400 mg/day、20日間以上連続筋注した症例について、尿所見の悪化およびBUN値の上昇を観察したと報告している。

著者の実験において、AKM 100 mg/kg、1回単独投与群では、BUN値の上昇、および腎に変化を認めなかつた。またDKB 20 mg/kg、1回単独投与群でもBUN値の上昇、および腎に変化を認めなかつた。

著者が実験に使用したAKM 100 mg/kg、およびDKB 20 mg/kgは、人の常用量の約10倍量であり、この10倍量1回単独投与では腎に変化を認めない。

代用血漿剤であるDextranは、分子量分布が10,000、ないし80,000(平均分子量40,000)のものを使用した。

Dextran, とくに Dx_{40} は腎機能に保護的に働き, 阻血障害や輸血事故の予防と治療に役立つとされているが, 最近輸液による腎障害が問題とされるようになって来た。BERGENZ⁽¹³⁾ ら⁽¹³⁾, MORGAN⁽¹⁴⁾, MAXILLOUS⁽¹⁵⁾ ら⁽¹⁵⁾, 荷見ら⁽¹⁶⁾, 宇都宮ら⁽¹⁷⁾, 森村・尾藤⁽¹⁸⁾, 木村⁽¹⁹⁾, および端野ら⁽²⁰⁾は, 臨床において Dx_{40} を 500~12,000 ml 投与し, また動物実験において Dx_{40} を 60 ml/kg 投与し, また動物実験において Dx_{40} を 60 ml/kg 投与して, 乏尿, 無尿, BUN 値の上昇を来たし, 尿細管上皮の水腫状膨化, 空胞変性, 原形質内に PAS 弱陽性の微細顆粒の出現, 尿細管腔内に剥離細胞, 顆粒状物質, および円柱を認めたとの報告がある。

著者⁹⁾は Dx_{40} 20 ml/kg あるいは Dx_{40} 50 ml/kg を無処置のラットに 1 回単独投与したところ, Dx_{40} 20 ml/kg の単独投与では BUN 値の上昇ならびに腎の変化はともに認められなかつた。しかし, Dx_{40} 50 ml/kg の単独投与では BUN 値の上昇を認め得なかつたが, 腎の近位尿細管上皮に限局性, 散在性に空胞変性を観察した。このように Dx_{40} の 1 回単独投与でも, 増量によつて腎に軽度の変化を来たすことがわかつた。また ALLEN⁽²¹⁾ は, Osmotic nephrosis 発生は高分子物質が尿細管内で濃度が高くなることにより, 尿細管周囲の毛細血管から上皮内に水分が吸収され, 水腫状膨化を起こすと述べている。従がつて, 報告にみられる Dx_{40} 投与による腎障害は, いずれも頻回, 長期投与によるものと考えられる。

また, 著者⁹⁾は, 代用血漿剤の単独 1 回投与では腎の変化は軽度であるが, 抗生物質との 1 回併用投与によつて腎に強い変化を来たすことを明らかにした。これまでの Dextran を投与して腎障害を起したという報告のうち, 手術時代用血漿剤が用いられたものは, おそらく抗生物質を感染予防のために投与しているものと推測され, 両者の併用による腎障害と考えられるものがかなりあると思われるので, この点を再検討する必要がある。また木村⁽¹⁹⁾によると, ラットを脱水状態, 尿細管結紮および腎乏血の状態にして, Dx_{40} を投与すると, とくに脱水状態の場合に強い腎障害が起こると述べている。著者は, 無処置, 正常ラットに Dx_{40} を投与して腎に軽度の変化を起こさせることが出来た。しかし, 腎に種々の前処置を行ない, Dx_{40} を投与すると, 腎により強い変化が起こるものと思われる。従がつてこれまでの報告のなかには, すでに腎障害のあつた患者に Dx_{40} などの代用血漿剤を与えたかどうかを再検討する必要がある。

加藤ら⁽²²⁻²⁴⁾は, 手術時の感染予防のため加刀 1 時間前の抗生物質の筋注を奨めて好成績を得ているが, 1967 年加藤ら^(1,2)は, 抗生物質として KM 1 g 1 回筋注し, 術

中に Sodium Alginate (S. Alg.) 500 ml を点滴静注した 37 症例中 6 例に術後急性腎不全の発生を認め, S. Alg. を術中使用しなかつた 531 例では腎不全の発生を全く認めなかつたことから, 腎不全の発生は KM と S. Alg. の併用が原因であると報告している。この腎不全の症状は, いずれも乏尿, BUN 値の上昇であり, 剖検し得た 1 例の腎では, 尿細管腔の拡大, 尿細管上皮の空胞変性, 尿細管腔内に上皮の脱落, および間質に円形細胞浸潤などがみられ, KM と S. Alg. との併用投与は腎不全発生の危険があることを初めて報告した。以後, 木下^(25,26)らおよび小野ら⁽²⁷⁾の臨床報告があり, 加藤, および著者らが抗生物質の量的関係, および時間的關係について実験的報告をしており, 木下ら⁽²⁸⁾の実験的報告, 百瀬ら⁽²⁹⁻³¹⁾の電顕像での実験的報告, 上田ら⁽³²⁾の実験的報告, あるいは大越ら⁽³³⁾の生化学的研究の報告がある。これらの内容を要約すると, 乏尿, 無尿, および BUN 値の上昇, 尿細管上皮の空胞変性壊死, 尿細管腔の拡大, 尿細管内に上皮の脱落, 管腔内に円柱, およびポーマン氏囊内の蛋白様物質を認めており, これらの例は, 投与回数はいずれも 2 回以上の投与で, 抗生物質と Dx_{40} との 1 回併用投与による腎不全, および腎障害の報告例はない。

AKM と Dx_{40} の 1 回併用投与では, 人常用量の 2.5 倍量である AKM 20 mg/kg と Dx_{40} 20 ml/kg との併用では BUN 値の上昇を認め, 腎尿細管上皮に中等度の空胞変性を認めるが, 人常用投与量の 10 倍である DKB 20 mg/kg と Dx_{40} 50 ml/kg との 1 回併用投与群では, BUN 値の上昇を認め, 腎尿細管上皮に極く軽度の空胞変性を認め, BUN 値では, ほぼ同程度で, 腎の病理所見では AKM との併用のほうがやや強い変化を示している。また, AKM 100 mg/kg と Dx_{40} 50 ml/kg との 1 回併用投与では, BUN 値の上昇は 6 例で, 著しい上昇を示したのは, このうち 3 例であり, DKB 100 mg/kg と Dx_{40} 50 ml/kg との 1 回併用投与では, BUN 値の上昇は 3 例で, そのうち著明な上昇は 1 例だけであつた。また腎の病理組織所見では, AKM 100 mg/kg と Dx_{40} 50 ml/kg との併用投与群に尿細管上皮の空胞変性, および管腔の拡大が強く 8 例中 7 例に認められ, DKB 100 mg/kg と Dx_{40} 50 ml/kg との併用群では, 尿細管上皮の空胞変性は 8 例中 4 例に認められ, そのうち 2 例に強い変化を認め, 他の 2 例は軽度であり, AKM と Dx_{40} 併用群のほうが腎障害は強い。投与量について比較してみると, DKB 100 mg/kg と Dx_{40} 50 ml/kg との併用群よりも, AKM 100 mg/kg と Dx_{40} 50 ml/kg との併用群のほうが腎障害の程度はやや強く, 人常用量を考慮に入れて比較した場合には, AKM 8 mg/kg/day,

DKB 2 mg/kg/day と投与量に差があるため、AKM よりも DKB のほうが腎に与える影響は少ないことになる。

V. 結 論

ウイスター系ラットに AKM, DKB および Dx_{40} を 1 回単独、あるいは 1 回併用投与を行ない、AKM と DKB の腎の障害について、BUN 値、および腎の病理組織所見を経日的に観察し、次の結果を得た。

1. BUN 値について

i 健常無処置対照群の BUN 値は 15 ないし 22 mg/dl であった。

ii AKM, DKB あるいは Dx_{40} 単独投与群では BUN 値の上昇は認められなかつた。

iii a) AKM と Dx_{40} との併用群で BUN 値の上昇例は、AKM 8 mg/kg と Dx_{40} 20 ml/kg, AKM 20 mg/kg と Dx_{40} 20 ml/kg, および AKM 100 mg/kg と Dx_{40} 50 ml/kg との併用群に認めた。

b) DKB と Dx_{40} の併用群では、BUN 値の上昇例は、DKB 20 mg/kg と Dx_{40} 50 ml/kg, および DKB 100 mg/kg と Dx_{40} 50 ml/kg との併用群にみられた。BUN 値の上昇は AKM が DKB よりも強かつた。

2. 腎の病理組織学的観察について

i) 健常無処置対照群には変化を認めなかつた。

ii) AKM 100 mg/kg および DKB 20 mg/kg 単独投与群では腎に変化を認めなかつたが、 Dx_{40} 50 ml/kg 単独投与群では腎に軽度の空胞変性を認めた。

iii) 抗生物質と代用血漿剤との 1 回併用投与群

a) AKM および DKB と Dx_{40} との併用投与群における腎の基本像は、種々の程度の尿細管上皮の空胞変性で、このうち中等度ないし著明な空胞変性は、いわゆる Osmotic nephrosis の所見であつた。この病変の程度は AKM と Dx_{40} との併用群のほうが DKB と Dx_{40} との併用群よりも強かつた。

稿を終るに臨み、御指導いただきました本学第 2 病理学教室 山村武夫教授、外科学教室 加藤繁次教授、ならびに御校閲をいただきました口腔外科学教室 大森清弘教授に心から感謝いたします。

文 献

- 1) 加藤繁次：カナマイシンとアミフ酸加アルギン酸ソーダの併用による術後急性腎不全の発生。第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会にて発表 1967
- 2) 加藤繁次、他：術後腎不全の数例について。日臨外会誌 28 : 305, 1967
- 3) 加藤繁次、他：血漿増量剤と化学療法剤投与による術後腎不全の発生について。Chemotherapy 17 : 1026, 1969

- 4) 加藤繁次、岩本昌平：Plasma expander と抗生物質投与による急性腎不全の発生について。日口科会誌 19 : 400, 1970
- 5) 加藤繁次、岩本昌平：血漿増量剤と化学療法剤投与による急性腎不全の発生について(第 2 報)。第 18 回日本化学療法学会総会にて発表, 1970
- 6) 加藤繁次、他：代用血漿剤と抗生物質併用投与による術後急性腎不全発生の臨床的実験的研究。日外会誌 71 : 957, 1970
- 7) 加藤繁次、他：代用血漿とカナマイシンとの併用投与による術後急性腎不全の発生について。日輪血会誌 17 : 185, 1970
- 8) 加藤繁次、岩本昌平：血漿増量剤と化学療法剤投与による急性腎不全の発生について(第 3 報)。日口科会誌 20 : 304, 1971
- 9) 岩本昌平：代用血漿剤と抗生物質投与による急性腎不全の発生について。口外誌 17 : 360, 1971
- 10) 中村 昇：2-Amino-2-deoxykanamycin (Kanendomycin) の基礎と臨床シンポジウム、腎への影響。第 15 回日本化学療法学会東日本支部総会にて発表 1968
- 11) 山作房之輔：2-Amino-2-deoxykanamycin (Kanendomycin) の基礎と臨床シンポジウム、腎への影響。第 15 回日本化学療法学会東日本支部総会にて発表 1968
- 12) 真下啓明：Kanendomycin の基礎と臨床シンポジウム。第 15 回日本化学療法学会東日本支部総会にて発表 1968
- 13) BERGENZ, S. S. *et al.*: Diuresis and urinary viscosity in dehydrated patients, influence of dextran-40000 with and without mannitol. *Ann. Surg.* 16 : 582, 1965
- 14) MORGAN, T. D. *et al.*: Renal failure associated with low-molecular-weight dextran infusion. *Brit. Med. J.* 2 : 737, 1966
- 15) MAILLOUX, L. *et al.*: Acute renal failure after administration of low molecular-weight dextran. *New Eng. J. Med.* 277 : 1113, 1967
- 16) 荷見秋彦、他：高分子輸液と術後急性腎不全。日本循会誌 31 : 1512, 1967
- 17) 宇都宮譲二、他：低分子デキストランと急性腎不全。診断と治療 43 : 127, 1968
- 18) 森村義行、尾藤アイ子：血漿代用高分子化合物による腎変化。最新医学 23 : 188, 1968
- 19) 木村茂三：低分子デキストランによる浸透圧性腎症の臨床病理学的研究。日腎誌 11 : 605, 1969
- 20) 端野博康、他：術後急性腎不全に対する腹膜灌流法。外科治療 16 : 501, 1967
- 21) ALLEN, A. C.: *The Kidney*, 2nd Edition, Grune & Statton, New York, 1962
- 22) 加藤繁次、他：虫垂切除術後の創化膿に対する予防的処置。外科治療 12 : 516, 1965
- 23) 加藤繁次、他：腹部外科手術時の創汚染と術後創化膿予防対策。臨床外科 21 : 1685, 1966
- 24) 加藤繁次：ヘルニア根治術創の細菌学的検討と創化膿予防対策。日臨外会誌 26 : 199, 1965
- 25) 木下康民、他：薬剤による腎障害 Kanamycin と

- Plasma expander 併用例の検討。最新医学 23: 1490, 1968
- 26) 木下康民, 他: 抗生剤の腎毒性に関する研究, Kanamycin の腎毒性発現に関与する薬剤の検討。Chemotherapy 17: 1025, 1969
- 27) 小野隆太郎, 他: KM-Plasma expander の影響と考えられる術後無尿の 1 例。産婦人科の世界 22: 325, 1970
- 28) 木下康民, 他: 抗生剤の腎毒性に関する研究。Chemotherapy 18: 357, 1970
- 29) 百瀬俊郎, 他: 急性腎不全の発生病理。日泌尿会誌 60: 823, 1969
- 30) 百瀬俊郎, 他: 急性腎不全の発生病理に関する研究(第 3 報), KM アルギン酸ソーダ併用による急性腎不全の細胞化学的研究。Chemotherapy 18: 354, 1970
- 31) 百瀬俊郎, 他: 急性腎不全の発生病理に関する研究(第 4 報), アミノ糖類抗生物質の腎毒性について。Chemotherapy 18: 355, 1970
- 32) 上田 泰, 他: 抗生剤の腎毒性。Chemotherapy 17: 2, 1969
- 33) 大越正秋, 他: 抗菌製剤の腎毒性の研究, 第 1 報, カナマイシンアルギン酸ソーダ障害における各種酵素系の変動。Chemotherapy 18: 354, 1970

AN EXPERIMENTAL STUDY ON DEVELOPMENT OF ACUTE RENAL FAILURE AFTER ADMINISTRATION OF DKB AND PLASMA EXPANDER

MASAHIRA IWAMOTO

Department of Oral Surgery, Tokyo Dental College

(Chief: Prof. KIYOHRO OMORI)

The insufficiency of renal function was experimented using Wistar strain rats. When DKB and low molecular dextran (LMD) coincidentally administrated only once, blood urea nitrogen (BUN) levels and histological findings with light microscopic observations were investigated.

Following results were obtained.

BUN levels administrated DKB 100 mg/kg and LMD 50 ml/kg were not so higher than those of aminodeoxykanamycin (AKM) and LMD administrated at same doses. When the doses were reduced, abnormalities were detected rarely on BUN levels in either groups.

As for the histological findings of ectomized kidney, the expansion of renal tubular epithelium called osmotic nephrosis was found in some cases. Nevertheless those findings were more scarce after administration of DKB and LMD than that of AKM and LMD.