

ビーグル犬による Tobramycin の亜急性毒性試験およびその回復試験

原 田 喜 男・森 聖・豊 島 久美子
井 野 誠・中 谷 佳 子・広 田 和 夫
石 川 路 夫・豊 田 人 美・川 瀬 美代子
松 村 彰 一・木 本 定 利・宇 野 攻
中 尾 智 子

塩野義製薬株式会社研究所

Streptomyces tenebrarius より産生された Tobramycin (以下, TOB) は, 緑膿菌に対して他のアミノ配糖体系抗生剤と比較して最も優れた効果をもつと云われる¹⁻⁴⁾。今回, ビーグル犬にこの抗生剤を28日間連続投与(筋肉内注射)して亜急性毒性試験を行ない, またその後1カ月間休薬して毒性の回復を観察した。同時に同様な抗菌作用をもつ Gentamicin (以下, GM) の亜急性毒性試験を, 同様な投与方法で行ない, 2者の毒性の強さを比較検討した。

実験材料および方法

1. 実験動物

塩野義製薬油日ラボラトリーズにおいて繁殖, 飼育された健康な生後1年前後, 体重6.3~10.4 kgの雌雄のビーグル犬各18頭を用いた。各々の犬は代謝ケージに1頭ずつ収容し, 実験期間中, 室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度45~50%の条件下で飼育した。餌は Oriental Dog Food 150 g/day を水 500 ml にて粥状にして与えた。

2. 実験群

犬は5群に分け, 雌雄各4頭4群計32頭を薬物投与群, 雌雄各2頭1群計4頭を対照群とした。薬物投与群には TOB および GM の 15 mg/kg/day, 30 mg/kg/day, 対照群には注射用蒸留水 0.2 ml/kg/day を連続28日間, 左右の大腿部筋肉内に隔日に交互に投与した。各群ともに雌雄各半数の2頭を投薬終了後屠殺し, 残りの雌雄各2頭は1カ月の休薬後屠殺した。ここに設定した投与量は, J.S. WELLES らによる TOB の亜急性毒性試験の結果を参考として設定した。すなわち, 彼等の報告⁵⁾によれば, ビーグル犬に TOB の 3.75, 7.5, 15 および 30 mg/kg/day を1カ月間筋注したところ, 15 mg/kg/day 以下の投与量では全例が生存したが, 30 mg/kg/day では2週目以降より食欲減少, 体重減少と著明な窒素血症が現れ, 4頭中2頭が瀕死状態となって剖検に供されている。また, 腎の組織学的所見では, 15 mg/kg/

day 以上の投与量でのみ変化が認められている。従って, 本実験での大量投与量としては 30 mg/kg/day を, 少量投与量としては 15 mg/kg/day を設定した。

注射に用いた TOB は, 150 mg/ml の割合で蒸留水に溶解し, 硫酸にて pH 6.0 に調整した。また GM も蒸留水に溶解して投与した。

3. 観察項目

a) 実験期間中, 一般状態の観察, 摂餌量測定は毎日行ない, 体重は薬物投与前2週から実験終了時まで週一回測定した。一般状態の観察は Irwin の行動調査用リスト⁶⁾を犬の行動調査用に多少改変して行ない, 聴覚の簡易検査法として実験者のたゞく拍子木に対する反応で判定した。

b) 毎週1回, 休薬後は2週に1回前腕正中皮静脈より採血し, 血液学的検査として血色素量, Hematocrit, 赤血球数, 白血球数, 白血球百分率, 血小板数を測定した。また, 血液化学的検査として, 血糖, 総蛋白, アルブミン, A/G 比, S-GOT, アルカリフォスファターゼ, コレステロール, BUN, クレアチニン, 尿酸, 無機磷, Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- 等を測定した。

c) 毎週1回尿検査を行ない, 糖, 蛋白, 潜血, pH, 比重, Bilirubin, Urobilinogen, ケトン体, Urea-N, クレアチニン, 尿酸, Na^+ , K^+ , Ca^{++} 等を測定した。

d) 週1回, 休薬後は2週に1回, Bromsulphalein test および Phenolsulfonphthalein test を行なった。前者は BSP 5 mg/kg 静注後30分の末梢血漿中の残存濃度より, 後者は PSP 0.18 mg/kg 静注後60分の末梢血漿中の濃度より算出した。

e) 血圧は最高血圧連続測定装置(島津製作所, SCS-301 型)を用いて非観血的に測定した。また, 前後肢に誘導電極を装着し, 第2誘導心電図をポータブル心電計(日本光電, MC-11B)上に血圧と同時に測定した。

f) すべての犬は, ネンプタル麻酔下, 総頸動脈より放血して屠殺後, 諸臓器を肉眼的に観察した。なお,

途中死亡例はその都度剖検した。大脳、肝、腎、心、脾、甲状腺、胸腺、肺、副腎、下垂体、膵、顎下腺、精巣、前立腺、卵巣、子宮等の重量を測定し、臓器重量：

体重比を算出した。次に上記諸臓器の他、膀胱、小脳、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、大腸、リンパ腺、注射部横紋筋等について、10%ホルマリン液固定後、

Fig. 1 Toxic symptoms of tobramycin and gentamicin by daily intramuscular injection for 28 days in male dogs



— ; No change, □ ; Before, ▨ ; 1 to 2 weeks during injection, ▩ ; 3 to 4 weeks during injection, ▤ ; Recovery phase after cessation of injection,

Hematoxylin-eosin 染色を施し、顕微鏡的に観察した。

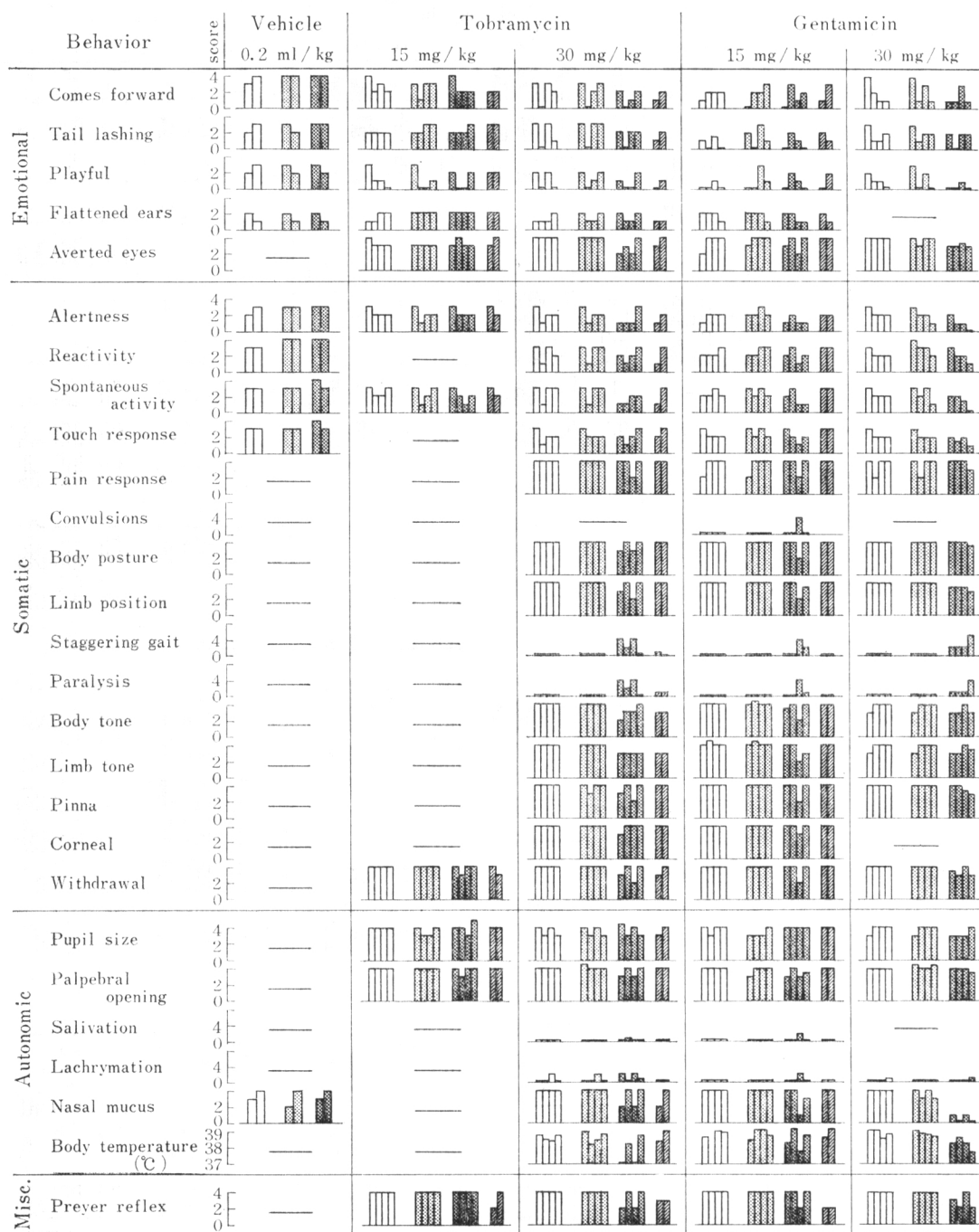
骨髓は大腿骨から塗抹標本をとり、メタノール固定後、

GIEMSA 染色を施し、骨髓血球像の百分率を算出した。

結果および考察

1. 一般状態

Fig. 2 Toxic symptoms of tobramycin and gentamicin by daily intramuscular injection for 28 days in female dogs



—; No change, □; Before, ▨; 1 to 2 weeks during injection, ▩; 3 to 4 weeks during injection, ■; Recovery phase after cessation of injection,

TOB 15 mg/kg 投与群の雌雄とも、全実験期間を通じて特記すべき変化は認められなかった。30 mg/kg 投与群の雄の1頭では投与開始5日目から終了後休業時にかけて敏捷性、環境変化に対する反応性、自発運動および接触刺激に対する反応性などの運動機能と、ヒトに対する社交性を示す行動の軽度の増加を示した。他の3頭では、投与開始後26日から投与終了2日目にかけて上記の運動機能いずれかと社交性の一部に低下が現れ、うち1頭ではさらに軽度ながら歩行異常、四肢の麻痺、体温下降を伴った。雌でも雄と同様3頭で運動機能およびヒトに対する社交性の低下がみられたが、投与開始18日ないし22日後に変化が現れ始めた2頭では、25日から26日後にかけて運動、知覚、反射機能の消失、姿勢の異常、歩行失調が著明となり、体温下降やがて昏睡、麻痺を呈したので、麻酔死させ剖検に供した。聴覚に対する影響として観察した耳介反射 (Preyer reflex) については、15 mg/kg 投与群で雌雄共各1頭に28日投

与終了後に軽度の減少、30 mg/kg 投与群では投与開始後22日ないし26日以降雄の1頭と、雌の2頭、さらに投与終了後に雌雄の各2頭にそれぞれ軽度の低下が認められた (Fig. 1, 2)。

GM 投与では、15 mg/kg 投与群で投与開始後約3週間、一般状態の変化は殆どみられなかったが、25日以降になって雄3頭、雌2頭で敏捷性、環境変化に対する反応性、自発運動および接触刺激に対する反応性などの運動機能の低下とヒトに対する社交的な行動の減少が現れた。これらのうち雌雄の各1頭は正常な姿勢を保てずに横臥し、四肢伸展性の強直性痙攣を時にまじえた間代性痙攣を誘発し、この間脳幹および四肢の麻痺、反射機能の低下、眼瞼閉鎖、体温下降を伴った。30 mg/kg 投与群でも同様の中毒症状を示したが、発現は12日ないし18日後と早く、また全例に現れた。雄の全例、雌の3例は17日ないし21日後にかけて横臥位となって運動機能は消失し、間代性痙攣を誘発するか麻痺を呈したので、

Fig. 3 Body weight change in dogs given tobramycin

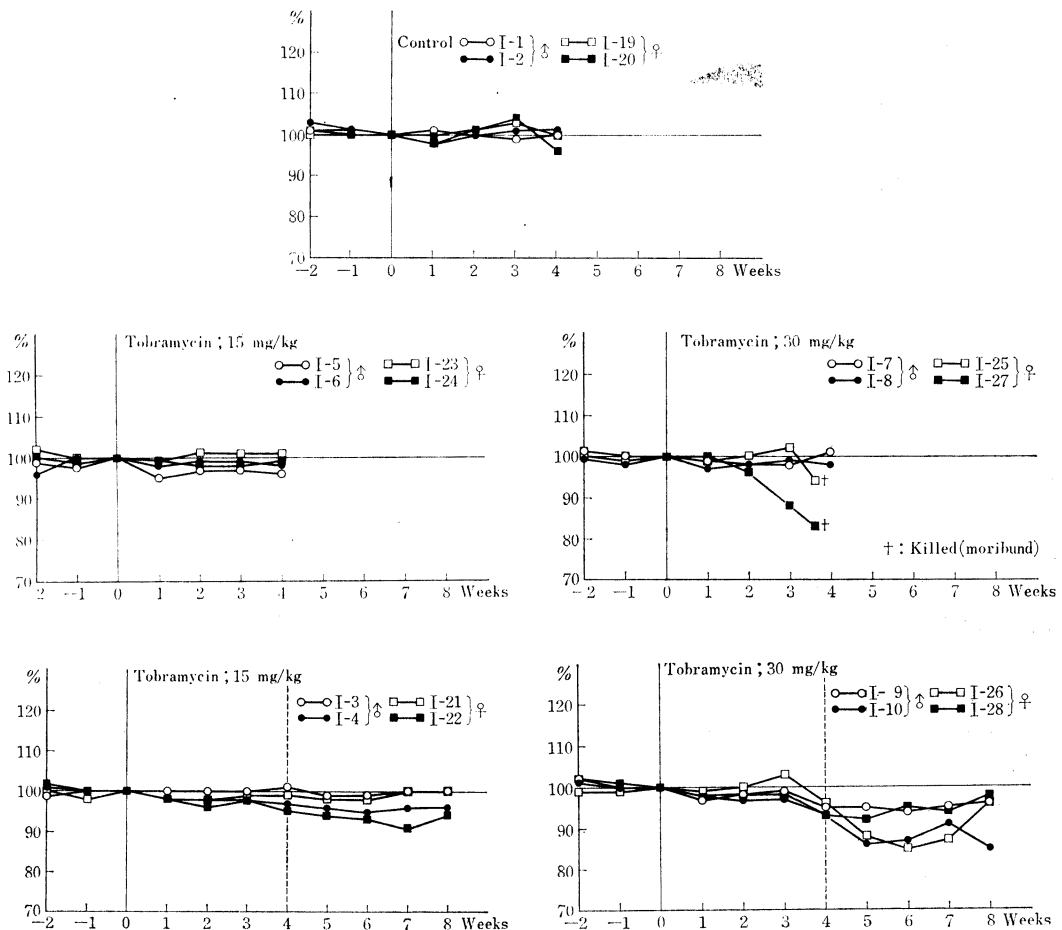
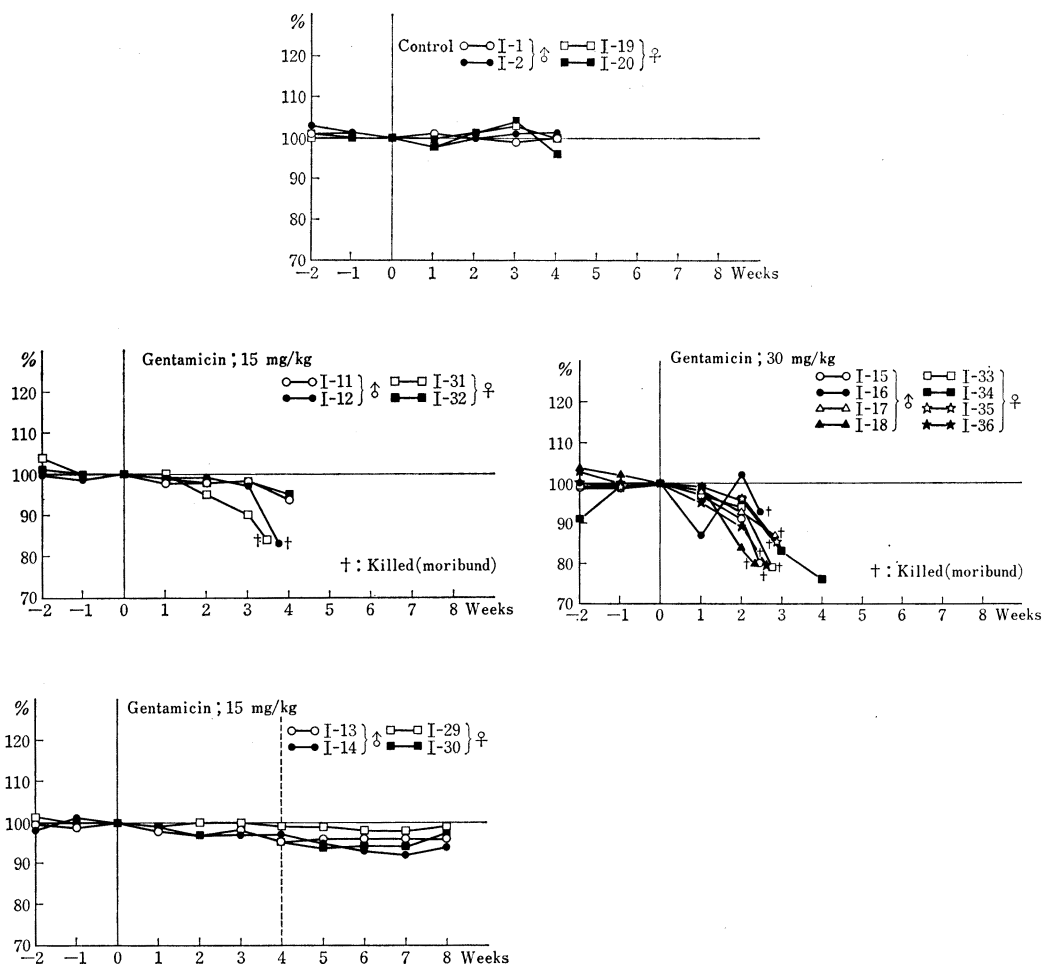


Fig. 4 Body weight change in dogs given gentamicin



これらの犬は麻酔死させ剖検に供した。耳介反射については、15 mg/kg 投与群で28日間投与終了後休業1～2週間経過してから2、3頭に軽度の低下、30 mg/kg 投与群では投与中16日以後で低下が認められた。しかし、激しい中毒症状に陥る例が多いので、正確に音刺激に対する反応を観察し得なかった。

2. 体重変化

TOB では15 mg/kg 投与群に体重変化はみられなかった。30 mg/kg 投与群では途中死亡例に減少が著しかったが、投薬期間中の体重減少は、休業により1ヶ月後には回復する傾向が認められた (Fig. 3)。GM 15 mg/kg 投与群は、途中死亡例を含めて体重減少が認められたが、休業により回復の傾向をみた。しかし、30 mg/kg 投与群では、著しい体重減少を伴って1例を除いて全例途中で死亡した (Fig. 4)。

3. 末梢血液像 (Table I～VI)

TOB 30 mg/kg 投与群、GM 15 mg/kg および 30 mg/kg 投与群にそれぞれ1頭ずつ軽度の貧血を示す例があったが、各群に共通した変化でなく、またこの他の動物には特記すべき変化は認められなかった。衰弱のため途中死亡した犬では、死亡前に好中球増加がみられたが、これは Poor な生理状態と関係しているものと考えられた。

4. 血液化学 (Table VII～XVII)

TOB 15 mg/kg 投与群では雌雄共に血液成分に特記すべき変化は認められなかった。30 mg/kg 投与群では、3週目より BUN、クレアチニン値が増加していき、衰弱のため実験途中で屠殺した例では、これらの値の高度の上昇の他、Ca の低下、無機燐の上昇等が観察され、これは病理組織所見でも明らかになったように、腎の器質障害による典型的な尿毒症によるものと考えられた。しかし、休業した例では、いったん上昇した BUN、ク

Table II-2 Hemoglobin (g/100 ml) change in dogs (♀) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	15.0	16.0	14.7	14.0	15.3	15.7	13.7	16.3	14.3	15.3	16.3	15.3	15.0	13.3	14.3	14.0	16.0	15.0
		1	17.7	15.7	15.7	15.3	15.0	13.3	14.0	14.3	15.0	14.3	15.0	15.0	14.0	14.7	16.7	15.7	13.3	15.0
	During	1	18.3	17.0	16.0	15.7	15.7	14.3	14.0	14.3	16.0	14.7	15.3	14.7	15.3	16.0	17.7	14.7	14.0	15.7
		2	17.3	16.0	16.0	16.0	15.3	15.0	13.3	15.3	17.0	14.3	16.0	15.0	15.0	15.7	15.7	14.7	13.3	15.0
		4	16.3	16.3	14.3	14.3	14.7	14.7		14.7		15.3	15.0	16.0		17.0		21.3		
	After	6			14.3	15.0				16.7		14.7	14.7	15.3						
		8			15.3	14.7				14.0		14.3	15.3	14.7						

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	10.0	13.0	10.6	11.7	14.1	10.0	11.8	12.0	14.1	10.5	13.5	9.0	12.4	11.7	10.9	11.6	10.9	10.9
		1	9.0	9.4	9.0	9.2	7.0	7.8	7.0	10.0	9.2	8.5	9.2	8.0	13.0	9.6	8.4	10.4	8.7	8.7
	During	1	7.1	8.0	7.2	8.6	7.8	10.0	8.0	8.2	10.5	11.0	8.4	7.8	8.8	8.0	8.2	15.6	9.4	9.6
		2	7.0	10.9	7.1	7.3	8.4	7.1	7.7	7.9	9.5	8.5	7.3	7.7	9.9	8.0	8.7	10.9	12.1	10.3
		4	7.9	10.9	10.6	9.4	7.0	7.7		7.9		7.0	8.2	7.0		8.7		7.3		
	After	6			5.4	4.9				4.3		8.4	8.4	5.8						
		8			7.8	6.8				8.8		4.8	6.9	4.9						

Table V-1 Neutrophils (%) change in dogs (♂) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Administration	Before	2	55	65	59	65	68	58	57	63	55	68	70	61	52	62	56	82	58	63
		1	63	60	54	61	49	62	55	58	59	66	66	63	45	65	54	62	75	54
	During	1	57	57	49	65	51	65	61	57	48	67	69	65	50	61	75	62	59	61
		2	57	60	59	68	49	57	47	52	42	69	69	59	46	62	90	51	77	92
		4	60	50	43	56	42	46	51	53	33	61	59	96	47	45	97	96	90	84
	After	6			59	61					45	51			45	54				
		8			53	68					50	69			50	60				

Table V-2 Neutrophils (%) change in dogs (♀) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	63	65	58	52	53	51	55	60	63	63	54	65	56	66	61	57	55	63
		1	55	67	71	51	67	54	62	62	65	69	54	59	66	62	68	60	59	62
	During	1	58	63	63	66	65	63	52	62	61	64	51	54	64	64	71	74	58	72
		2	54	51	57	67	57	68	60	52	66	61	50	64	67	54	95	68	75	79
		4	63	52	56	52	58	57	74	58		74	46	60	92	50	95	83	95	84
	After	6			56	50				59		65	54	65						
		8			55	62				54		55	53	57						

Table VI-1 Lymphocytes (%) change in dogs (♂) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

		Treatment		Dog no.		Control		Tobramycin								Gentamicin							
		15 mg/kg						30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg							
		Weeks		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Administration	Before	2	37	28	33	28	23	24	30	28	27	18	23	34	40	23	33	13	35	23			
		1	30	32	40	33	38	26	33	31	25	27	22	31	40	25	37	24	19	31			
	During	1	38	33	36	19	38	25	23	32	38	23	26	24	34	30	15	26	33	25			
		2	39	30	33	24	37	31	34	27	30	17	22	36	40	22	8	39	65	4			
		4	34	40	49	37	46	46	35	31	32	27	35	3	39	43	1	4	8	12			
	After	6			34	32					33	29			45	36							
		8			38	28					34	17			350	29							

Table VI-2 Lymphocytes (%) change in dogs (♀) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	31	28	28	40	37	37	35	31	24	21	40	26	26	30	32	34	37	26
		1	36	28	25	41	39	36	30	28	21	25	39	35	29	34	24	33	22	25
	During	1	33	26	24	25	25	26	35	24	25	25	39	34	29	29	25	22	29	16
		2	40	42	30	28	32	23	33	37	23	30	42	29	27	41	21	26	17	11
		4	25	39	34	31	39	30	4	29		16	42	32	7	42	3	11	4	12
	After	6			37	43				30		27	31	30						
		8			35	33				24		35	39	30						

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	0.50	0.45	0.46	0.58	0.50	0.45	0.47	0.45	0.55	0.45	0.55	0.55	0.53	0.47	0.54	0.45	0.47	0.45
		1	0.35	0.34	0.35	0.42	0.35	0.32	0.42	0.32	0.40	0.39	0.47	0.44	0.35	0.35	0.40	0.47	0.40	0.37
	During	1	0.39	0.40	0.42	0.45	0.38	0.37	0.47	0.47	0.47	0.45	0.37	0.50	0.40	0.41	0.49	0.55	0.45	0.45
		2	0.45	0.36	0.40	0.44	0.37	0.36	0.54	0.38	1.55	0.52	0.48	0.42	0.40	0.35	1.74	0.65	0.75	2.15
		4	0.51	0.45	0.54	0.52	0.47	0.50	7.09	2.00		1.97	0.56	0.32	9.40	0.99	2.10	2.30	8.02	7.93
	After	6			0.67	0.67				2.70		2.00	0.75	0.70						
		8			0.67	0.77				1.21		0.97	0.79	0.75						

Treatment			Tobramycin										Gentamicin							
			Control		15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Dog no.			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	6.40	6.64	6.80	7.20	6.40	7.00	6.00	6.64	6.44	6.80	7.04	6.88	6.40	6.04	6.00	5.80	6.38	6.90
		1	6.12	6.12	6.10	6.30	5.66	6.07	5.75	5.79	6.12	6.48	6.30	6.25	5.66	5.75	6.12	5.56	5.93	6.66
	During	1	6.57	6.21	6.12	6.30	5.84	6.16	5.47	5.97	5.93	6.57	5.93	5.66	5.57	5.84	6.20	5.57	5.79	6.43
		2	5.79	5.93	5.75	6.02	5.70	5.88	5.57	6.02	5.93	5.75	6.16	5.16	4.75	5.43	5.48	5.48	5.66	5.93
		4	6.72	6.57	5.84	6.13	5.67	5.82	5.26	6.11		6.25	5.98	5.82	6.23	5.62	8.77	7.30	6.93	7.88
	After	6			6.36	6.52				6.90		6.73	6.73	6.64						
		8			5.82	5.82				5.60		6.12	6.10	6.00						

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	25	30	20	34	22	28	25	30	28	28	32	25	28	32	34	25	22	25
		1	21	24	21	31	24	24	21	24	26	28	33	28	26	38	33	26	21	21
	During	1	22	21	34	47	31	58	31	73	68	93	60	51	47	51	84	65	37	58
		2	29	21	41	50	44	35	39	32	55	47	50	47	52	50	62	67	25	62
		4	20	14	20	32	42	47	283	61		54	84	66	266	83	183	58	86	258
	After	6			16	21				23		21	29	30						
		8			19	21				21		27	27	24						

Table XIII-1 Cholesterol (mg %) change in dogs (♂) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment		Dog no.	Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Administration	Before	2	196	170	124	190	168	194	161	176	206	175	158	190	183	161	194	220	257	244
		1	232	184	156	228	194	202	198	219	228	190	181	216	206	201	178	234	284	260
	During	1	244	204	170	222	206	194	220	228	244	191	184	232	208	192	200	238	264	260
		2	230	176	152	203	194	190	202	194	224	185	186	214	198	180	189	210	280	200
		4	285	172	172	223	189	201	204	217	240	187	250	656	240	188	528	310	680	434
	After	6			164	187					224	198			184	170				
		8			149	165					262	232			198	160				

Table XIII-2 Cholesterol (mg %) change in dogs (♀) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment			Dog no.		Control		Tobramycin								Gentamicin							
							15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36		
Administration	Before	2	200	165	160	190	171	182	201	147	155	240	250	171	146	150	176	155	229	228		
		1	198	168	190	192	170	176	236	147	184	286	268	167	167	167	183	174	266	215		
	During	1	204	178	176	214	189	166	228	156	177	292	260	166	150	170	175	190	300	192		
		2	170	168	174	220	186	164	208	164	188	230	248	171	149	161	198	190	330	128		
		4	163	180	173	220	189	160	207	150		204	238	188	270	218	301	292	361	230		
	After	6			167	198				172		204	232	153								
		8			170	172				172		207	213	190								

Table XIV-1 Inorganic phosphate (mg % P) change in dogs (♂) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Administration	Before	2	3.4	3.3	3.2	3.3	3.4	3.9	3.2	3.4	3.5	3.5	3.4	3.6	3.5	3.6	3.2	3.1	3.1	2.8
		1	6.3	4.2	4.5	4.9	4.6	4.8	4.5	5.0	4.2	4.4	4.6	4.4	4.6	4.2	3.9	4.4	4.7	4.5
	During	1	5.0	4.3	4.0	4.5	4.6	4.6	4.9	4.7	5.1	5.1	4.9	4.3	4.6	3.9	4.8	5.9	4.9	4.6
		2	4.7	4.2	3.7	4.4	4.2	4.3	4.6	4.1	4.1	4.0	4.6	4.3	4.2	3.1	5.7	5.7	4.2	13.6
		4	4.9	3.9	4.1	3.9	3.7	4.1	7.7	3.6	5.0	4.6	4.9	20.7	5.5	3.1	21.0	11.9	14.9	26.7
	After	6			3.9	4.2					4.9	3.5			4.2	3.5				
		8			3.6	3.3					3.3	2.7			3.6	2.9				

Table XIV-2 Inorganic phosphate (mg % P) change in dogs (♀) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	3.1	3.1	2.8	2.5	3.5	3.6	2.7	3.3	3.5	3.2	2.8	3.2	3.2	3.3	3.0	2.7	3.7	3.3
		1	4.4	4.3	3.9	3.5	4.3	4.5	4.3	4.1	4.2	4.5	3.2	4.6	3.8	4.3	3.9	3.9	4.9	4.6
	During	1	3.5	4.5	4.6	3.9	5.2	5.1	5.4	4.6	4.8	4.9	3.2	3.6	4.0	5.0	4.3	4.4	5.4	4.5
		2	4.6	3.9	3.8	3.9	4.7	4.4	4.3	4.5	1.5	4.2	3.2	3.5	3.7	4.3	3.7	3.4	3.7	5.9
		4	4.8	2.9	3.4	3.3	3.8	3.9	17.6	6.6		4.8	3.0	3.1	20.3	5.9	16.6	7.7	21.7	21.0
	After	6			3.7	3.0				4.7		5.2	3.3	3.9						
		8			3.5	3.5				3.2		3.3		3.1						

Table XV-1 Alkaline phosphatase (U/dl) change in dogs (♂) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Administration	Before	2	5.7	4.6	4.8	7.7	7.7	6.7	6.2	7.7	10.8	9.6	8.2	5.7	7.0	6.7	6.2	9.6	9.4	9.1
		1	4.7	3.1	4.9	6.6	6.8	5.9	6.6	8.2	8.9	9.2	6.6	4.5	5.9	6.1	4.2	7.5	7.8	7.8
	During	1	4.0	2.7	4.5	5.5	5.7	4.2	5.2	6.4	7.2	6.0	5.5	4.0	5.0	5.7	4.5	6.5	6.2	5.2
		2	4.0	2.8	4.0	5.4	5.4	4.0	5.4	6.4	7.2	7.6	6.0	4.0	5.0	5.2	3.4	5.4	7.7	5.4
		4	5.3	3.5	4.8	6.1	5.1	4.8	5.6	6.3	8.3	8.1	10.1	22.5	6.6	6.3	15.9	6.1	8.1	17.5
	After	6			3.3	4.8					5.3	3.3			3.8	5.0				
		8			4.4	5.2					6.4	5.9			5.2	6.4				

Table XV-2 Alkaline phosphatase (U/dl) change in dogs (♀) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	3.8	6.0	4.3	7.1	4.1	6.2	10.3	7.2	12.0	6.2	5.7	3.8	2.4	3.8	6.7	3.1	5.7	11.8
		1	7.5	4.9	3.8	6.1	3.1	5.2	3.3	5.4	11.5	5.9	5.6	3.8	1.9	3.3	4.9	3.1	5.4	8.7
	During	1	5.7	4.2	4.0	4.2	3.0	4.0	2.7	4.5	9.9	5.5	5.2	3.0	1.7	2.7	4.0	2.0	5.0	7.2
		2	7.6	3.6	4.0	9.1	2.6	3.8	2.8	5.2	9.5	6.0	6.0	2.6	1.8	2.6	3.7	2.2	7.0	5.4
		4	9.1	4.1	3.8	7.3	3.3	4.1	3.3	3.5		5.3	6.1	3.5	10.4	3.8	7.1	2.3	10.4	21.2
	After	6			3.3	6.0				1.8		4.0	4.5	2.8						
		8			4.4	8.9				7.7		5.7	6.4	4.0						

Table XVI-1 Glucose (mg %) change in dogs (♂) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Administration	Before	2	55.0	57.0	57.0	58.9	68.1	53.5	65.1	56.0	65.9	60.7	62.1	48.3	57.4	63.8	60.2	65.1	56.0	60.2
		1	54.7	66.9	61.4	64.8	67.2	61.9	64.8	56.1	70.7	66.1	60.6	58.4	60.1	62.7	66.1	67.7	65.3	64.0
	During	1	59.7	71.0	69.4	66.4	74.2	64.9	67.6	62.9	70.4	72.8	64.0	64.0	71.3	73.8	67.0	72.8	59.7	70.4
		2	51.4	68.6	65.1	60.3	67.0	62.8	61.5	60.3	68.1	67.5	56.9	50.4	62.3	70.1	63.6	77.0	62.8	65.6
		4	55.4	62.0	63.4	55.9	63.4	59.8	69.8	59.4	64.2	63.4	58.4		53.5	67.2				
	After	6			61.8	62.2					52.1	56.2			58.3	61.8				
		8			57.3	63.9					70.9	67.5			63.0	64.7				

Table XVI-2 Glucose (mg %) change in dogs (♀) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	50.0	50.0	52.5	48.8	50.5	57.9	44.4	52.0	45.6	48.3	48.3	52.5	44.4	52.5	43.2	51.0	46.6	40.0
		1	59.3	57.1	57.9	58.4	55.2	65.3	59.3	57.4	54.7	49.7	54.7	57.1	50.4	57.1	47.8	50.8	59.6	47.2
	During	1	60.2	60.2	63.4	62.9	61.7	71.0	68.9	64.4	58.5	64.4	58.0	62.9	56.3	64.0	51.5	58.5	65.5	56.3
		2	53.8	56.4	59.1	56.4	55.1	60.3	59.5	61.5	49.5	61.5	52.9	57.4	52.9	57.8	56.1	59.5	68.1	58.1
		4	54.0	56.5	58.9	60.8	56.9	59.8		60.3		62.5	59.8	53.0		53.0		48.3		
	After	6			65.0	59.7				57.5		62.5	58.3	56.2						
		8			59.1	63.4				65.5		67.2	57.8	57.8						

Table XVII-1 Ca (mEq/L) change in dogs (♂) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of administration

Treatment Dog no. Weeks			Tobramycin										Gentamicin							
			Control		15 mg/kg					30 mg/kg			15 mg/kg				30 mg/kg			
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Administration	Before	2	9.0	9.7	10.2	9.9	10.1	9.9	9.8	10.2	10.6	10.0	10.6	10.7	10.1	10.7	9.9	9.7	9.1	9.2
		1	9.2	8.6	10.1	9.9	9.5	10.1	9.7	10.3	9.5	9.0	9.3	9.0	9.0	8.5	8.1	10.2	9.6	9.1
	During	1	9.8	9.9	10.0	11.1	10.9	11.6	10.4	11.6	11.3	9.2	12.0	10.4	9.6	9.3	9.7	11.6	11.9	10.7
		2	10.3	10.3	11.6	11.2	10.6	11.4	11.5	11.2	10.5	11.1	11.0	10.4	11.1	12.1	9.5	10.9	—	—
		4	9.9	10.1	10.8	10.7	11.4	10.6	9.4	13.2	11.3	11.8	11.1	8.6	11.3	10.5	6.9	7.7	5.1	—
	After	6			10.9	10.9					13.6	10.7			9.2	10.3				
		8			11.4	10.5					11.5	11.7			10.5	11.5				

Table XVIII Urine protein and glucose in dogs given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Drug	Dosage (mg/kg)	Sex	Dog No.	Urine protein										Urine glucose									
				Date (weeks) of test										Date (weeks) of test									
				Before			During			After				Before			During			After			
				2	1	0	1	2	3	5	6	7	2	1	0	1	2	3	5	6	7		
Control		♂	1	±	±	±	±	±	±				—	—	—	—	—						
			2	±	±	±	±	±	±				—	—	—	—	—						
		♀	19	—	±	±	±	±	±				—	—	—	—	—						
			20	±	±	⊕	±	±	±				—	—	—	—	—						
Tobramycin	15	♂	3	±	±	±	±	±	±	⊕	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—			
			4	±	±	±	±	±	±	⊕	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—			
			5	±	±	±	±	±	±				—	—	—	—	—	—	—	—			
			6	±	±	±	±	±	±				—	—	—	—	—	—	—	—			
		♀	21	±	±	±	±	±	±	⊕	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—			
			22	±	±	±	±	±	⊕	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—			
			23	±	±	±	±	⊕	±				—	—	—	—	—	—	—	—			
			24	±	±	±	±	—	±				—	—	—	—	—	—	—	—			
	30	♂	7	±	±	±	±	±	⊕				—	—	—	—	—	—	—	—			
			8	±	±	±	±	±	±				—	—	—	—	—	—	—	—			
			9	±	±	±	⊕	±	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
			10	±	±	±	⊕	±	⊕	±	±	±	—	—	—	—	—	—	⊕	—			
		♀	25	±	±	±	±	±	⊕				—	—	—	—	—	⊕	—	—			
			27	±	±	±	±	⊕	±				—	—	—	—	⊕	⊕	—	—			
			26	±	⊕	±	±	±	⊕	±	±	—	—	—	—	—	—	⊕	⊕	⊕			
			28	±	±	±	⊕	±	⊕	±	±	±	—	—	—	—	—	⊕	—	—			
Gentamicin	15	♂	11	±	±	⊕	±	⊕	⊕				—	—	—	—	—	⊕	—	—			
			12	±	±	±	±	⊕	⊕				—	—	—	—	—	⊕	—	—			
			13	±	±	±	±	±	±	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—			
			14	⊕	⊕	±	⊕	⊕	⊕	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
		♀	29	±	±	±	±	±	⊕	±	⊕	±	—	—	—	—	—	—	—	—			
			30	±	±	±	±	⊕	⊕	⊕	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—			
			31	±	±	±	±	⊕	⊕	±			—	—	—	—	⊕	⊕	—	—			
			32	±	±	±	±	⊕	⊕				—	—	—	—	—	—	—	—			
	30	♂	15	±	±	⊕	⊕	⊕				—	—	—	—	⊕							
			16	±	±	±	⊕	⊕				—	—	—	—	⊕							
			17	±	±	±	±	±				—	—	—	—	⊕							
			18	±	±	±	±	±				—	—	—	—	—							
		♀	33	±	⊕	±	±	⊕	⊕				—	—	—	—	⊕						
			34	±	⊕	±	⊕	⊕	⊕				—	—	⊕	—	⊕	⊕					
			35	±	±	±	±	⊕	⊕				—	—	—	—	⊕						
			36	±	±	±	⊕	⊕					—	—	—	—	⊕						

Table XVII-2 Ca (mEq/L) change in dogs (♀) given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of administration

Treatment Dog no.			Control		Tobramycin								Gentamicin							
					15 mg/kg				30 mg/kg				15 mg/kg				30 mg/kg			
Weeks			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Administration	Before	2	9.8	8.9	10.1	9.1	9.7	10.1	9.1	10.2	10.4	9.6	10.1	9.9	9.7	9.5	10.4	9.4	9.6	9.2
		1	9.9	9.8	9.8	8.9	8.8	9.6	9.6	9.2	10.2	9.2	9.2	9.4	9.3	9.7	9.9	9.0	9.5	10.7
	During	1	9.9	9.0	11.8	9.0	9.1	10.7	9.3	9.7	10.2	10.6	9.3	9.1	11.7	11.6	11.7	10.3	10.3	11.8
		2	—	11.3	11.5	10.3	11.8	11.1	10.6	11.4		10.9	11.1	11.2	10.3	10.6	—	9.9	11.7	11.3
		4	11.6	10.4	10.5	10.2	10.7	10.4	5.8	11.9		11.2	10.1	10.8	9.9		5.2	12.7	4.8	6.5
	After	6			11.5	11.1				13.0		13.4	12.5	11.6						
		8			11.8	8.2				11.5		11.2	12.7	11.4						

Table XIX BSP retention rate in plasma of dogs given tobramycin or gentamicin for 4 weeks

Group	Dog No.	Sex	BSP retention rate : %						
			-2	-1	1	2	4	6	8 Weeks
Control	1	♂	9.0	14.2	7.0	7.1	9.2		
	2		9.4	7.1	6.8	6.5	7.1		
	19	♀	6.7	4.9	5.0	6.5	6.5		
	20		5.6	4.1	6.3	4.4	7.5		
Tobramycin 15 mg/kg	5	♂	6.1	7.4	8.3	8.0	7.0		
	6		7.4	7.0	9.6	10.0	8.5		
	23	♀	6.4	5.4	5.0	4.9	6.4		
	24		5.2	4.3	6.0	4.5	5.7		
Tobramycin 30 mg/kg	7	♂	6.7	7.0	7.1	6.7	8.9		
	8		7.2	8.0	7.0	7.8	7.4		
	25	♀	7.7	8.3	9.3	8.4			
	27		6.0	6.8	6.2	8.4			
Gentamicin 15 mg/kg	11	♂	16.0	8.3	6.8	8.0	10.1		
	12		5.8	6.7	6.3	9.3			
	31	♀	4.0	3.6	6.6	3.4			
	32		6.0	5.9	6.3	4.7	5.8		
Gentamicin 30 mg/kg	15	♂	10.0	8.0	5.6	14.3			
	16		7.6	9.3	8.2	17.4			
	17		11.1	8.3	10.9	10.1			
	18		6.3	10.6	7.3				
	33	♀	8.1	8.7	7.5	7.0			
	34		5.7	5.9	9.7	7.9	14.6		
	35		10.7	8.1	7.8	7.2			
	36		10.8	8.0	9.6	10.8			

Table XX BSP retention rate in plasma of dogs given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Group	Dog No.	Sex	BSP retention rate : %						
			-2	-1	1	2	4	6	8 Weeks
Control	1	♂	9.0	14.2	7.0	7.1	9.2		
	2		9.4	7.1	6.8	6.5	7.1		
	19	♀	6.7	4.9	5.0	6.5	6.5		
	20		5.6	4.1	6.3	4.4	7.5		
Tobramycin 15 mg/kg	3	♂	6.7	7.2	7.6	6.6	7.6	7.5	7.7
	4		6.4	8.4	9.0	9.1	10.4	7.7	9.2
	21	♀	5.2	6.7	5.3	6.1	6.6	6.9	6.4
	22		6.5	5.8	5.4	5.2	6.7	7.0	8.3
Tobramycin 30 mg/kg	9	♂	26.4	8.2	10.2	10.8	14.6	13.7	15.4
	10		6.3	7.9	6.3	7.4	8.3	10.9	10.3
	26	♀	6.8	5.7	6.3	5.4	6.2	7.1	9.4
	28		9.9	8.7	9.3	8.1	6.2	8.6	7.9
Gentamicin 15 mg/kg	13	♂	5.9	6.4	8.2	8.5	10.1	9.3	10.0
	14		6.9	6.6	7.4	9.2	9.7	7.3	9.5
	29	♀	5.5	6.9	6.1	7.6	5.6	6.5	5.7
	30		5.7	5.5	6.2	5.6	5.9	6.7	7.0

レアチニン値共に減少の傾向を示し、障害された腎機能の回復性を表していると思われる。その他、軽度の S-GOT の上昇がみられたが、休薬により回復しており、まったく正常値と変わらない例もあった。

これに対し GM 投与群では、15 mg/kg の 2/8 例に BUN の高度上昇、4/8 例にはクレアチニンの上昇がみられた。BUN、クレアチニン値共に上昇した例は、Ca の低下、無機磷の上昇、アルカリフォスファターゼ、コレステロール値の高度の上昇を伴い、尿毒症による昏睡のため実験途中で屠殺された例である。休薬実験に用いた 3/4 例にクレアチニンの上昇、較度の S-GOT の上昇が投薬期間中に認められたが、休薬するや急速に正常値に戻った。30 mg/kg 投薬群では、1 頭を除き 7 頭すべて 2 週目より BUN が異常に上昇し、これにつれクレアチニンの高度上昇等尿毒症を思わせるデータが得られた。その他 S-GOT、アルカリフォスファターゼの上昇、コレステロールの上昇も共通して観察されたが、これらは高度の肝実質の障害を意味するよりも、腎障害による全身衰弱から来た 2 次的なものと思われる⁹⁾。

5. 尿所見 (Table XVIII)

TOB 15 mg/kg 投与群では、殆ど特徴のある変化は

みられなかった。30 mg/kg 投与群には雌 4/4 例と、雄 2/4 例に 4 週目に尿蛋白が認められ、また糖尿、潜血が陽性に出るもの、尿中 Urea-N の減少をみるものがあった。GM では 15 mg/kg 投与群で 7/8 例に蛋白尿、3/8 例に糖尿、2/8 例に Urea-N の減少が薬剤投与後 2 週目に現れた。

6. Bromsulphalein test (Table XIX, XX)

TOB 投与群の全例について BSP retention test に異常を認めなかった。また、GM でも 15 mg/kg 投与群ではまったく異常はなく、30 mg/kg 投与群でも 1 例を除きほぼ正常値であった。以上の結果から、TOB、GM 共に肝機能障害を 1 次的に惹起するものではないと考えられた。

7. Phenolsulfonphthalein test (Table XXI, XXII)

TOB では 30 mg/kg 投与群の 4 頭を除いて PSP の上昇は認められず、また高値を示した犬も休薬後 PSP 値下降の傾向をとり、機能回復を思わしめた。これに対し GM では 15 mg/kg で 1 頭、30 mg/kg 投与群で全例に 2 週目より PSP 値の著しい上昇をみて、この薬物による腎機能障害の強さを窺わしめた。

8. 血圧および心電図 (Fig. 5, 6)

TOB 投与では犬の最高血圧に対し一定した作用傾向を示さず、ある程度の変動は注射用蒸留水投与群と大差ない。同時に測定した心電図については、15 mg/kg, 30 mg/kg 投与群の各1～2頭において心拍数の増加あるいは逆に減少を示したが、血圧と同様、TOB 投与による一次的な影響とは考えられない。心電図の波型は26日目に死亡した30 mg/kg 投与群の1頭で、18日以降ST下降とQRSおよび陰性T波の振幅増大を認めた。しかし、TOBの心機能に対する直接的な作用ではなく、腎毒性と全身衰弱に伴う2次的な影響が示唆され

る。

GM 投与では30 mg/kg 投与群について測定したのみであるが、最高血圧は一定した変化を示さず、衰弱し頻死状態に陥る前日まで100 mmHgを保った。つぎに記す心拍数増加など代償的な自動調節機能の影響かも知れない。心電図は2頭が5日以降心拍数の増加を示し、1頭はFig. 6に示すように16日以降においてST下降、Tの増高(テント状T)を示した。しかし、全例腎毒性と全身衰弱を同時に示しているため、循環系機能に対する特異的な作用とは考えられない。

Table XXI PSP retention rate in plasma of dogs given tobramycin or gentamicin for 4 weeks

Group	Dog No.	Sex	PSP retention rate : %						
			-2	-1	1	2	4	6	8 Weeks
Control	1	♂	15.7	21.9	14.6*	14.3	15.3		
	2		15.5	16.8	22.6	31.7	22.3		
	19	♀	16.6	15.3	16.7	15.5	15.5		
	20		15.4	16.3	20.5	15.2	19.0		
Tobramycin 15 mg/kg	5	♂	20.5	22.4	25.8	23.1	21.8		
	6		16.7	11.9	15.8	14.4	16.6		
	23	♀	20.1	20.6	18.8	21.1	20.3		
	24		16.0	13.2	13.3	14.6	15.4		
Tobramycin 30 mg/kg	7	♂	18.0	16.3	23.0	20.0	45.4		
	8		15.1	17.6	18.8	18.0	21.7		
	25	♀	15.8	17.4	17.6	21.3			
	27		17.4	15.2	21.4	53.8			
Gentamicin 15 mg/kg	11	♂	20.2	21.4	19.7	24.5	40.8		
	12		18.3	20.6	16.5	27.3			
	31	♀	15.3	12.0	15.7	24.4			
	32		20.8	14.8	18.0	14.4	20.4		
Gentamicin 30 mg/kg	15	♂	12.8	15.7	23.6	56.1			
	16		25.2	20.0	30.1	63.9			
	17		15.2	16.9	23.5	44.1			
	18		15.3	15.3	18.4	38.8			
	33	♀	18.3	18.2	22.3	41.6			
	34		20.0	15.9	19.3	31.6	43.5		
	35		18.3	20.3	23.0	48.9			
	36		13.3	14.6	18.6	42.9			

Table XXII PSP retention rate in plasma of dogs given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks-withdrawal of drug administration

Group	Dog No.	Sex	PSP retention rate : %						
			-2	-1	1	2	4	6	8 Weeks
Control	1	♂	15.7	21.9	14.6	14.3	15.3		
	2		15.5	16.8	22.6	31.7	22.3		
	19	♀	16.6	15.3	16.7	15.5	15.5		
	20		15.4	16.3	20.5	15.2	19.0		
Tobramycin 15 mg/kg	3	♂	15.8	18.0	23.5	39.1	22.1	18.2	22.8
	4		27.4	18.2	21.8	18.8	21.0	17.3	17.9
	21	♀	17.1	16.9	15.2	17.0	19.4	27.0	21.2
	22		17.5	17.9	19.1	16.6	17.3	19.5	17.3
Tobramycin 30 mg/kg	9	♂	26.7	28.9	36.5	28.8	65.5	36.5	46.3
	10		16.4	14.1	12.3	14.9	27.6	44.7	29.8
	26	♀	17.0	17.3	16.1	16.8	38.7	43.4	34.8
	28		—	17.5	17.9	20.5	44.0	35.9	28.3
Gentamicin 15 mg/kg	13	♂	21.0	25.5	22.8	22.5	33.8	33.3	21.0
	14		16.5	18.0	21.2	17.1	21.7	20.0	19.5
	29	♀	16.7	14.8	16.0	17.9	22.6	20.4	21.5
	30		15.3	17.7	20.0	18.0	21.4	26.2	23.8

Fig. 5 Effect of daily intramuscular injection of tobramycin on the maximum blood pressure in dogs for 28 days

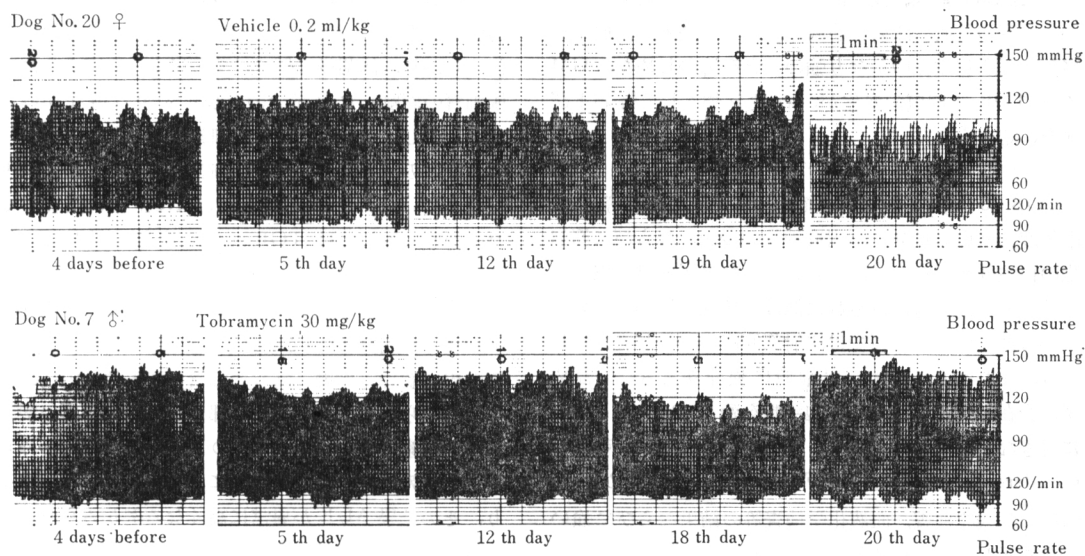
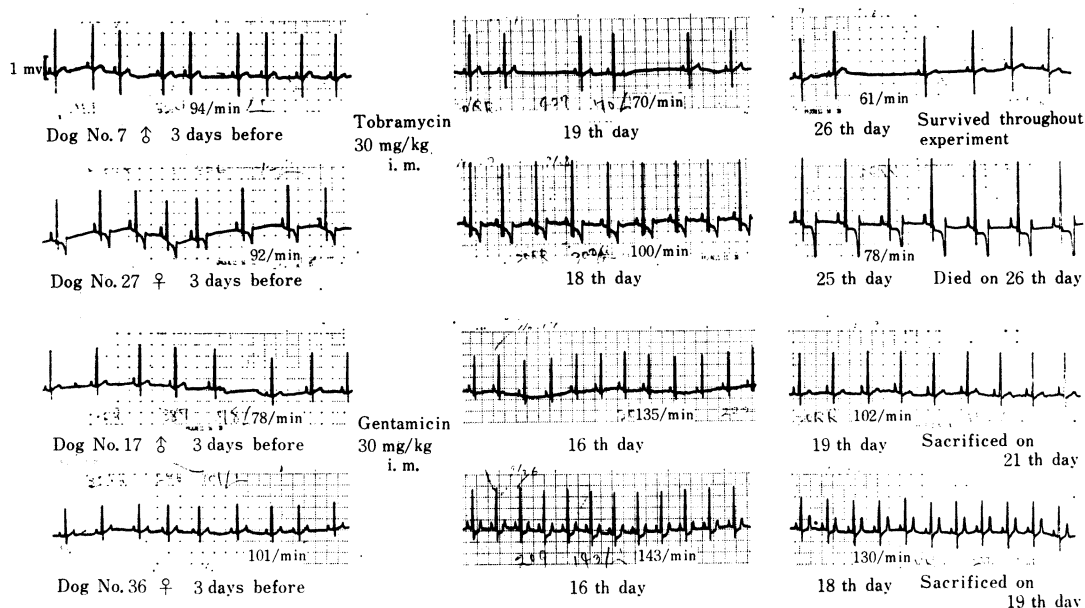


Fig. 6 Effect of daily intramuscular injection of Tobramycin on the ECG in dogs for 28 days

ECG II



9. 臓器重量 (Table XXIII, XXIV)

臓器重量/体重比は、表に示すとおり TOB, および GM 投与群共に対照群に比べ有意な変化は観察されなかった。

10. 病理所見

i) 肉眼所見

TOB 15 mg/kg 投与群では少数例に腎に軽度の貧血をみたが、全例に注射部位筋肉の混濁化、軽度の出血を認めた。30 mg/kg 投与群の特徴としては、腎の中等度から強度の貧血、注射部筋肉の混濁から壊死、出血を観察し、局所刺激性のかなり強いことを思わしめた。GM では TOB と同質の変化が、程度を強くして腎および筋肉に認められた。

ii) 組織学的所見

TOB 15 mg/kg 投与群の雌雄共に、注射部位筋肉に中等度の筋束の壊死、小円形細胞の浸潤、ならびに筋細胞の再生像が混在して認められ、また腎尿管上皮核の濃縮が散在性に雌にみられた他は、各臓器に異常は認めなかった。休薬4週後では注射部筋肉の再生が完全に起こり、また腎も糸球体、尿管に異常をまったく認めず、介在部間質に軽度の細胞浸潤を残している例を見たに過ぎなかった。30 mg/kg では全例に肝、脾に Hemosiderosis, また肝細胞の Focal necrosis を認めたが、前述の肝機能検査、血液化学検査等の結果ならびに強い変化を示した腎組織所見と併せ考えると、腎変化による

代謝異常に附随した2次的な変化と考えた。共通して最も顕著な変化がみられたのは腎で、程度の差こそあれ、皮質の尿管曲部および介在部上皮の壊死、剝離、3/4例には直部上皮細胞に空胞形成がみられたが、再生現象としての上皮細胞の分裂も散見された。髓質の尿管内には剝離した近位尿管上皮細胞が存在し、また蛋白性尿管柱も認められた。これに対し糸球体には著変は認められなかった。この他注射部筋肉に強度の壊死、細胞浸潤、出血等がみられた。以上の病理所見は、Lilly 社の毒性データ^{7,8)}と質的、量的にも一致するものであった。しかし、休薬後の例では薬剤により傷害された近位尿管の剝離した大部分の上皮に完全な再生がみられた。しかし、なお散在性に尿管曲部基底膜の肥厚、間質の軽度の細胞浸潤、髓質尿管内に少量の蛋白性尿管柱を残していた。注射部の筋肉はほぼ正常に回復していた。骨髓に対しては TOB による影響は殆どないと考えられた。

つぎに GM では 15 mg/kg 投与群にて、TOB 30 mg/kg 投与群において観察されたと同程度の近位尿管上皮の壊死、剝離、髓質尿管内に多数の尿管柱の存在等が認められた。この他注射部位筋肉にも筋束の壊死、再生が観察され、肝には軽度の Hemosiderosis がみられた。途中死亡例では、骨髓中に成熟好中球の率が高くなり、その結果 M/E が異常に高くなる例がみられたが、これは末梢血の所見と関連する変化である。15 mg/kg

Table XXIII Organ weight: body weight ratios of dogs given tobramycin or gentamicin for 4 weeks

Group	Dog No.	Body weight (kg)		Sex	Organ weights per 100 grams of initial body weight															
		Start	Final		Brain (g)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Pancreas (g)	Kidney (g)	Adrenal (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Bladder (mg)	SG (mg)	Testes (g)	Prostate (mg)	Ovaries (mg)	Uterus (mg)
Control	1	9.1	9.2	♂	0.91	0.78	0.77	3.44	0.28	0.21	0.53	10.1	7.1	0.52	92.4	119.5	0.20	62.6		
	2	7.9	7.8		0.84	0.78	0.71	2.51	0.17	0.18	0.46	9.7	9.1	0.63	72.7	82.8	0.18	51.6		
	19	6.3	6.0	♀	1.18	0.98	1.06	2.51	0.30	0.19	0.49	15.7	11.4	0.51	79.2	89.2			10.0	79.0
	20	7.5	7.2		0.88	0.68	0.58	2.67	0.20	0.15	0.37	11.9	12.3	0.57	71.6	87.1			7.5	33.9
Tobramycin 15 mg/kg	5	9.1	8.6	♂	0.80	0.73	0.64	2.57	0.20	0.17	0.40	8.1	7.4	0.48	51.4	97.1	0.18	54.2		
	6	10.7	9.8		0.69	0.69	0.65	2.46	0.17	0.15	0.42	8.7	7.6	0.45	62.4	79.9	0.14	47.1		
	23	7.8	7.0	♀	0.84	0.73	0.68	2.13	0.18	0.15	0.38	8.2	6.4	0.51	45.4	67.2			3.9	26.9
	24	10.1	8.0		0.62	0.64	0.58	2.59	0.22	0.11	0.37	12.2	8.1	0.43	39.3	73.5			5.8	43.3
Tobramycin 30 mg/kg	7	8.3	7.8	♂	0.82	0.82	0.63	4.22	0.22	0.16	0.55	8.6	6.5	0.57	65.9	94.2	0.17	24.9		
	8	10.5	9.4		0.71	0.70	0.54	2.66	0.23	0.12	0.37	7.1	6.6	0.48	70.5	60.0	0.18	33.3		
	25	9.5	8.9	♀	0.77	0.77	0.66	2.51	0.24	0.15	0.41	12.6	6.1	0.74	49.4	74.3			10.1	91.3
	27	8.2	6.8		0.83	0.98	0.66	3.59	0.14	0.14	0.39	15.5	9.1	0.61	43.9	83.3			22.7	109.5
Gentamicin 15 mg/kg	11	8.2	7.0	♂	0.90	0.73	0.64	3.46	0.26	0.18	0.49	9.7	3.7	0.67	66.0	76.7	0.18	64.4		
	12	8.7	7.2		0.79	0.68	0.67	2.69	0.22	0.15	0.45	11.6	11.6	0.57	55.4	78.7	0.15	28.6		
	31	7.9	6.6	♀	0.92	0.80	0.68	2.46	0.17	0.14	0.41	11.4	7.3	0.89	46.2	57.1			5.2	18.0
	32	9.4	9.2		0.88	0.85	0.64	2.28	0.22	0.13	0.52	14.9	9.1	0.48	49.0	79.7			5.3	29.9
Gentamicin 30 mg/kg	15	8.9	7.1		0.90	0.52	0.71	2.76	0.19	0.16	0.67	9.1	20.9	0.56	—	138.9	0.17	7.6		
	16	9.5	8.8	♂	0.86	0.96	0.70	2.89	0.25	0.13	0.47	7.8	6.4	1.16	49.6	99.6	0.16	57.4		
	17	8.7	7.6		0.90	0.85	0.72	2.67	0.27	0.16	0.54	10.0	7.9	0.57	57.6	101.4	0.15	19.0		
	18	8.3	6.6		0.90	0.72	0.64	2.60	0.17	0.13	0.44	12.2	10.6	0.66	76.4	63.0	0.16	25.3		
	33	7.6	6.0		0.97	0.84	0.65	2.50	0.24	0.16	0.44	14.9	9.7	0.79	58.3	58.9			8.8	21.1
	34	10.1	7.0	♀	0.79	0.66	0.65	1.93	0.25	0.13	0.39	10.3	5.1	0.42	50.8	62.2			14.8	184.2
	35	7.1	6.0		0.92	0.88	0.70	2.58	0.21	0.20	0.39	15.2	6.3	0.70	—	57.7			13.1	81.5
	36	8.9	7.0		0.82	0.68	0.68	2.65	0.29	0.15	0.49	14.6	19.2	0.67	61.9	64.2			9.7	15.6

Table XXIV Organ weight: body weight ratios of dogs given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Group	Dog No.	Body weight (kg)		Sex	Organ weights per 100 grams of initial body weight															Uterus (mg)
		Start	Final		Brain (g)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Pancreas (g)	Kidney (g)	Adrenal (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Bladder (mg)	SG (mg)	Testes (g)	Prostate (mg)	Ovaries (mg)	
Control	1	9.1	9.2	♂	0.91	0.78	0.77	3.44	0.28	0.21	0.53	10.1	7.1	0.52	92.4	119.5	0.20	62.6		
	2	7.9	7.8		0.84	0.78	0.71	2.51	0.17	0.18	0.40	9.7	9.1	0.63	72.7	82.8	0.18	51.6		
	19	6.3	6.0	♀	1.18	0.98	1.06	2.51	0.30	0.19	0.49	15.7	11.4	0.51	79.2	89.2			10.0	79.0
	20	7.5	7.2		0.88	0.68	0.58	2.67	0.20	0.15	0.37	11.9	12.3	0.57	71.6	87.1			7.5	33.9
Tobramycin 15 mg/kg	3	9.0	9.2	♂	0.82	0.67	0.71	3.11	0.28	0.17	0.44	8.0	12.2	0.33	84.8	94.3	0.17	57.7		
	4	9.0	8.5		0.84	0.76	0.60	2.82	0.21	0.18	0.44	8.0	6.1	0.44	63.9	83.6	0.15	20.3		
	21	10.1	10.0	♀	0.69	0.69	0.50	2.46	0.23	0.15	0.34	10.4	7.7	0.40	54.7	65.7			5.2	21.6
	22	8.0	7.4		0.78	0.80	0.75	2.90	0.23	0.16	0.36	11.6	6.4	0.63	76.9	81.1			7.1	72.0
Tobramycin 30 mg/kg	9	10.0	9.4	♂	0.77	0.63	0.69	3.38	0.24	0.21	0.43	10.3	10.5	0.60	96.5	102.0	0.16	34.0		
	10	9.4	8.1		0.77	0.60	0.63	2.57	0.20	0.18	0.38	8.1	8.9	0.48	63.3	83.5	0.16	55.9		
	26	7.4	6.9	♀	0.92	0.76	0.68	3.14	0.31	0.17	0.47	13.0	14.5	0.68	58.1	81.8			8.4	87.8
	28	8.4	8.0		0.79	0.81	0.72	3.10	0.27	0.19	0.41	11.0	9.9	0.60	75.1	92.3			8.6	25.7
Gentamicin 15 mg/kg	13	9.8	9.5	♂	0.78	0.71	0.76	3.02	0.23	0.17	0.50	9.0	7.6	0.41	66.3	95.8	0.17	48.9		
	14	8.5	7.9		0.87	0.71	0.71	2.82	0.23	0.16	0.39	10.6	7.5	0.47	82.5	128.8	0.15	75.2		
	29	8.6	8.6	♀	0.79	0.74	0.63	3.01	0.24	0.16	0.37	11.2	7.2	0.47	54.5	86.5			4.8	41.7
	30	8.7	8.5		0.96	0.84	0.74	3.13	0.26	0.24	0.40	9.7	5.7	0.69	49.8	80.5			10.3	26.2

Table XXV Differential bone marrow counts in dogs given tobramycin or gentamicin for 4 weeks

Group	Dog No.	Sex	M/E Ratio	Erythrocytic series			Myelocytic series					Miscellaneous	Total count
				Proerythroblasts	Erythroblasts	Normoblasts	Myeloblasts	Promyelocyte	Myelocyte	Metamyelocyte	Mature neutrophils		
Control	1	♂	1.27	1.8	4.9	29.5	2.6	2.0	6.9	18.6	14.4	19.3	1000
	2		1.25	1.2	2.9	31.4	2.2	2.7	6.8	17.8	13.2	21.8	1000
	19	♀	0.96	2.6	2.8	39.5	1.1	3.4	5.8	16.8	14.8	13.2	1000
	20		1.51	1.3	2.2	30.9	3.0	4.4	8.5	15.6	18.2	15.9	1000
Tobramycin 15 mg/kg	5	♂	1.53	1.9	3.8	27.9	2.0	1.8	7.9	25.4	14.0	15.3	1000
	6		0.95	0.9	4.4	35.5	1.0	2.2	3.7	18.7	12.2	21.4	1000
	23	♀	2.17	1.0	2.8	24.7	2.7	5.6	6.6	23.5	21.7	11.4	1000
	24		1.14	1.8	2.1	36.7	0.8	3.0	8.7	20.5	11.6	14.8	1000
Tobramycin 30 mg/kg	7	♂	1.67	1.6	2.5	27.2	2.0	2.5	6.7	20.6	19.2	17.7	1000
	8		1.37	1.6	1.4	34.7	1.9	4.0	5.9	23.3	14.9	12.3	1000
	25	♀	1.08	0.8	2.7	39.9	0.7	1.8	10.7	22.7	7.2	13.5	1000
	27		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gentamicin 15 mg/kg	11	♂	1.15	2.2	2.9	37.6	3.0	0.7	6.1	16.6	22.7	8.2	1000
	12		8.46	0.2	1.7	6.8	0.7	1.5	11.7	43.0	15.2	19.2	1000
	31	♀	2.81	1.1	3.3	18.3	1.2	3.2	7.6	39.1	10.9	15.3	1000
	32		1.09	1.0	1.6	41.5	4.5	4.7	4.1	17.8	16.1	8.7	1000
Gentamicin 30 mg/kg	15	♂	2.92	1.8	3.4	17.2	1.4	4.8	10.4	34.4	12.6	14.0	1000
	16		2.85	0.4	2.1	22.0	0.4	0.3	7.7	26.9	32.6	7.6	1000
	17		1.62	1.2	4.5	27.5	1.3	3.1	11.2	27.8	8.8	14.6	1000
	18		3.31	0.3	1.0	20.4	1.1	1.8	6.4	20.8	38.8	9.4	1000
	33	♀	2.74	0.4	1.4	21.0	0.3	2.3	8.3	19.7	28.6	18.0	1000
	34		3.54	1.1	0.6	18.0	2.7	4.2	5.5	25.8	31.0	11.1	1000
	35		6.10	1.4	4.2	5.9	0.8	3.1	15.5	35.9	13.6	19.6	1000
	36		3.60	0.7	2.6	15.9	1.9	2.1	18.8	33.6	9.0	15.4	1000

投与群の休薬した例では、上述の尿細管上皮の変化は、細胞分裂を伴った再生により殆ど回復している像がみられた。30 mg/kg 投与群の大部分の近位尿細管上皮には強度の壊死、剝離した細胞の蛋白性円柱で充たされ、この円柱は集合管内にも認められる様な変化であった。また、肝にも肝細胞の Focal necrosis が周囲に細胞浸潤を伴って観察され、また、Hemosiderosis も肝、脾にみられた。注射部筋肉にも TOB と同様、強度の筋束壊死、細胞浸潤がみられ、局所刺激性の強いことが窺われた。一部の肝細胞に脂肪変性を中心静脈周辺にみられた例もあったが、一般的に GLISSON 氏鞘には変化が認められなかった。骨髄では M/E 比の高値が得られたが、赤芽球系、骨髄球系共に幼若細胞の存在が認められ、むしろ中毒による死亡時の成熟好中球数の増加にその因が認められた。文献的にも GM による Hema-

totoxicity は弱いといわれ^{9,10)}、今回のわれわれの経験においても、Chloramphenicol 傷害時に経験する様な造血機能の抑制、あるいは赤芽球の原形質の空胞変性等は認められなかった。その他の臓器には目立った変化は観察されなかった (Table XXV, XXVI)。

なお、病理所見のまとめを Table XXVII に GM と比較して掲載した。

結 論

TOB のビーグル犬を用いた 28 日間連続投与 (筋肉内注射) による亜急性毒性試験を行ない、同時に GM の毒性試験をも併行して実施し、両者の毒性を比較した。さらに、28 日間連続投与後 1 カ月の休薬実験を行ない、毒性の回復性を検討し、つぎの結果を得た。

TOB 15 mg/kg 投与群においては、注射部筋肉の障

Table XXVI Differential bone marrow counts in dogs given tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration

Group	Dog No.	Sex	M/E Ratio	Erythrocytic series			Myelocytic series					Miscellaneous	Total count
				Proerythroblasts	Erythroblasts	Normoblasts	Myeloblasts	Promyelocyte	Myelocyte	Metamyelocyte	Mature neutrophils		
Control	1	♂	1.27	1.8	4.9	29.5	2.6	2.0	6.9	18.6	14.4	19.3	1000
	2		1.25	1.2	2.9	31.4	2.2	2.7	6.8	17.8	13.2	21.8	1000
	19	♀	0.96	2.6	2.8	39.5	1.1	3.4	5.8	16.8	14.8	13.2	1000
	20		1.51	1.3	2.2	30.9	3.0	4.4	8.5	15.6	18.2	15.9	1000
Tobramycin 15 mg/kg	3	♂	1.24	0.2	1.7	38.3	1.2	1.2	11.9	16.2	17.3	12.0	1000
	4		1.28	0.6	2.5	36.6	0.8	1.6	10.3	21.6	14.8	11.2	1000
	21	♀	0.97	1.6	3.3	40.3	2.3	4.2	6.5	14.5	14.7	12.6	1000
	22		1.26	1.5	2.9	37.5	3.4	6.3	5.1	21.2	15.4	6.7	1000
Tobramycin 30 mg/kg	9	♂	1.17	1.4	3.0	36.2	0.9	1.7	9.2	8.9	25.1	13.6	1000
	10		1.32	0.3	2.7	35.6	1.7	3.9	6.4	19.4	18.2	11.8	1000
	26	♀	1.18	0.8	4.5	35.6	1.9	3.3	7.5	17.7	16.5	12.2	1000
	28		0.80	0.8	3.9	44.7	1.3	1.9	7.8	13.9	13.7	12.0	1000
Gentamicin 15 mg/kg	13	♂	1.92	1.2	3.0	27.4	2.3	1.6	8.2	17.8	29.6	8.9	1000
	14		1.21	0.2	2.1	38.0	3.4	4.6	5.4	16.8	17.5	12.0	1000
	29	♀	1.53	1.7	1.5	31.5	2.8	4.4	3.1	21.3	20.3	13.4	1000
	30		1.09	0.7	1.6	39.5	1.6	3.6	3.8	19.8	15.5	13.9	1000

害、および少数例の耳介反射の軽度減少を除いて特異な変化を認めなかった。30 mg/kg 投与群で、3 週経過以後運動機能の低下、体重減少を示し、少数例の末期には反射機能の消失、心電図の波型の異常、痙攣の誘発、麻痺による死を認めた。血液化学的には BUN、クレアチニン上昇等尿毒症症状を呈し、組織学的には近位尿細管上皮の壊死を主とする腎障害、および注射部筋束の壊死、再生が特徴であった。しかし、これ等の中毒性変化は、休薬により急速に正常に回復することが判明した。この腎障害の強さおよびその回復性は、GM 15 mg/kg 投与群において観察された腎の変化と程度の上で匹敵するものであった。GM 30 mg/kg 投与群では、投与経過 20 日前後で重篤な腎皮質尿細管壊死を来とし、尿毒症による全身衰弱で全例死亡することが判明した。

以上 TOB による毒性所見は、同用量の GM 投与群のそれと比較して、質的には差異はなかったが、量的には弱いことが認められた。

引用文献

- 1) STARK, W.M.; M.M. HOEHN & N.G. KNOX: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic

complex I. Detection and biosynthesis. Antimicrob. Agents & Chemoth.: 314~323, 1967

- 2) HIGGINS, C.E. & R.E. KASTNER: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex II. Description of *Streptomyces tenebrarius*. Antimicrob. Agents & Chemoth.: 3243~31, 1967
- 3) THOMPSON, R.Q. & E.A. PRESTI: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex III. Isolation and chemical-physical properties. Antimicrob. Agents & Chemoth.: 332~340, 1967
- 4) WICK, W.E. & J.S. WELLES: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex IV. *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation. Antimicrob. Agents & Chemoth.: 341~348, 1967
- 5) IRWIN, S.: Comprehensive observational assessment. Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. Psychopharmacologia 13: 222~257, 1968
- 6) BLACK, J.; B. CALESNICK, D. WILLIAMS & M.J. WEINSTEIN: Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. Antimicrob. Agents &

Table XXVII Summary of histological findings in dogs given daily intramuscular injections of tobramycin or gentamicin for 4 weeks and followed by 4 weeks withdrawal of drug administration*

	Control		Tobramycin						Gentamicin							
	Distilled water		15 mg/kg			30 mg/kg			15 mg/kg			30 mg/kg				
			Medication		Medication + Withdrawal		Medication		Medication + Withdrawal		Medication		Medication + Withdrawal			
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F		
Kidney	—	—	+	(2)	+	(2)	++	(2)	±	(2)	±	(2)	++	(2)	++	(4)
	—	—	—	—	—	—	+	(2)	—	—	—	—	++	(2)	+++	(3)
	—	—	—	—	—	—	+	(2)	++	(2)	++	(2)	±	(2)	±	(4)
	—	—	—	—	—	—	+	(2)	++	(2)	++	(2)	±	(2)	±	(4)
Liver	—	—	—	—	—	—	+	(2)	±	(1)	+	(2)	++	(4)	++	(4)
	—	—	—	—	—	—	—	+	(1)	—	—	—	++	(4)	++	(4)
Bone marrow	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	(3)	+	(4)
Injection site	—	—	++	(2)	—	—	+++	(2)	±	(2)	±	(2)	++	(2)	+++	(4)

+++ Marked, generalized alterations. ++ Moderate alterations. + Slight alterations. ± Very slight alterations. - No alterations.

* Incidence per 2 dogs (in brackets - the number of animals with lesion). As all dogs that received 30 mg/kg/day of gentamicin were dead until termination of the drug medication, the withdrawal test was not performed.

- Chemoth. : 138~147, 1963
- 7) WELLES, J.S. ; J.L. EMMERSON, W.R. GIBSON, R. NICKANDER, N.V. OWEN & R.C. ANDERSON : Preclinical toxicologic studies with tobramycin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22 : 332, 1972
- 8) WELLES, J.S. ; J.L. EMMERSON, W.R. GIBSON, R. NICKANDER, N.V. OWEN, & R.C. ANDERSON : Preclinical toxicology studies with tobramycin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 25 : 398~409, 1973
- 9) VANOMMEN, R.A. : Adverse effects of antimicrobial agents on major organ system. *Cleveland Clin. Quart.* 37 : 59~71, 1970
- 10) 外山圭助, 藤山順豊, 陳 田柏, 山田幸寛, 安藤泰彦, 長谷川弥人 : Gentamicin の骨髓におよぼす影響に関する実験的研究。 *Chemotherapy* 21 : 33~37, 1973

Photo 1 The kidney from a dog given TOB 15 mg/kg/day for 28 days. No changes in glomeruli and proximal tubules are found. Hematoxylin-eosin stain $\times 63$

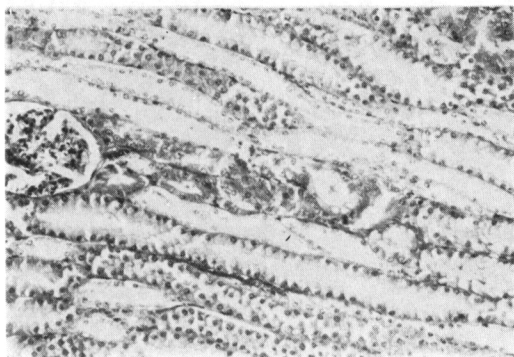


Photo 3 The kidney from a dog of the TOB 30 mg/kg/day group shows many desquamated cortical tubular epithelia and proteinic casts in the distal tubules. Hematoxylin-eosin stain $\times 25$

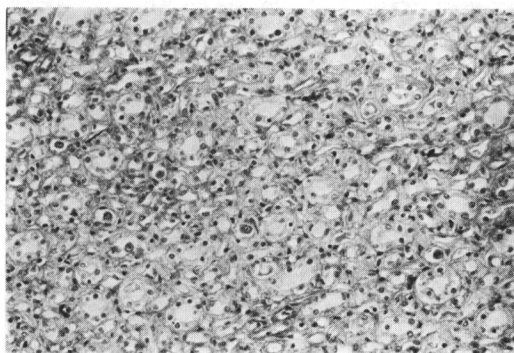


Photo 2 The kidney from a dog on 30 mg/kg/day regimen of the TOB shows the epithelial necrosis with its desquamation in the proximal convoluted and intercalated portions of tubules. Glomerulus appears almost normal. Hematoxylin-eosin stain $\times 63$

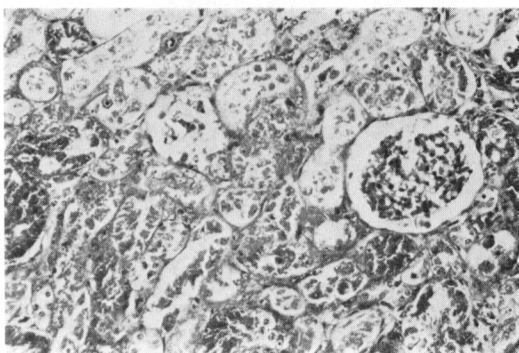


Photo 4 The kidney from a dog received the TOB 30 mg/kg/day for 28 days, and afterward withdrew the drug for 1 month. The altered tubular epithelia recover to normal and mitosis are also found in them. Hematoxylin-eosin stain $\times 63$

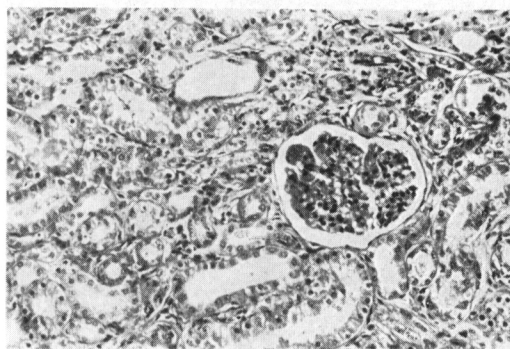


Photo 5 The kidney from a dog of the GM 15 mg/kg/day group shows marked cortical tubular necrosis.

Hematoxylin-eosin stain $\times 63$

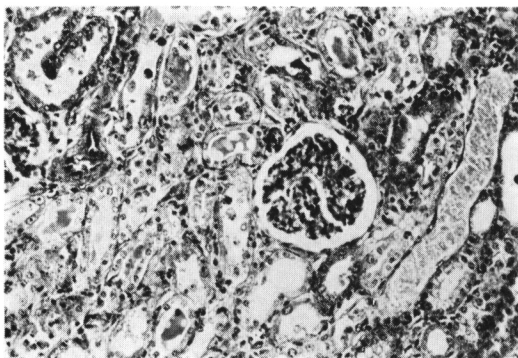


Photo 7 The striated muscle at injection site from a dog given the TOB 30 mg/kg/day for 28 days shows necrosis of muscle fibers, marked cell infiltration and interstitial edema. Regeneration of myoblasts is seen.

Hematoxylin-eosin stain $\times 25$



Photo 6 The kidney from a dog given the GM 30 mg/kg/day for 20 days reveals severe necrosis and desquamation of the epithelia in the most part of cortical tubules. Glomeruli appears almost normal.

Hematoxylin-eosin stain $\times 25$

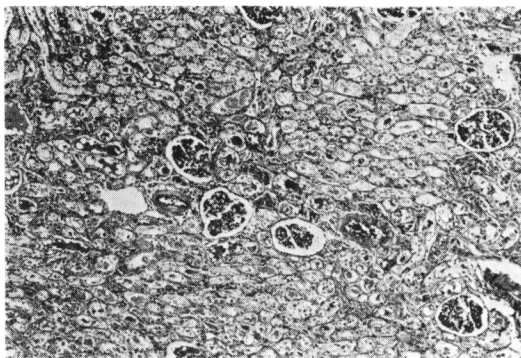
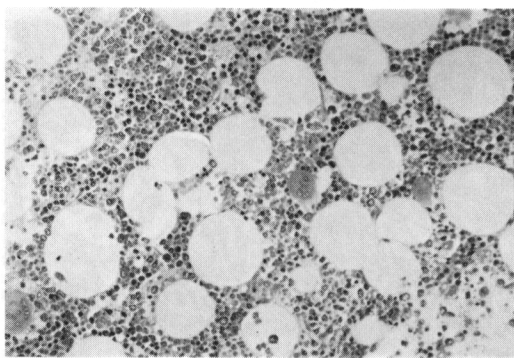


Photo 8 The bone-marrow from a dog received the GM 30 mg/kg/day for 20 days reveals the predominance of myelocytic series accompanied by normal appearance of erythroblasts and megakaryocytes. Dominici stain $\times 63$



SUBACUTE TOXICOLOGIC STUDIES WITH TOBRAMYCIN AND ITS RECOVERY STUDIES IN BEAGLE DOGS

YOSHIO HARADA, SATORU MORI, KUMIKO TESHIMA, MAKOTO INO,
YOSHIKO NAKATANI, KAZUO HIROTA, MICHIO ISHIKAWA,
HITOMI TOYOTA, MIYOKO KAWASE, SHŌICHI MATUMURA,
SADATOSHI KIMOTO, OSAMU UNO and TOMOKO NAKAO
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

The toxicity of tobramycin, a new aminoglycoside antibiotic, when administered to beagle dogs by daily consecutive intramuscular injections for 28 days was studied and compared with that of gentamicin. Recovery test after withdrawal of the drug was performed for a month after the 28 days administration.

No significant findings appeared in behavior, hematologic and biochemical parameters except slight loss of hearing in 2 of 8 dogs given tobramycin 15 mg/kg/day. There was no histologic evidence of the drug effect in any organs, other than muscular injuries at the injection sites. All dogs given 30 mg/kg/day showed reduction of locomotor activity and weight loss after day 21. In the terminal stage, 25 to 26 days, disappearance of neurological reflexes, abnormal ECG, convulsions and prostration were noted in 2 of 4 female dogs. Such elevations of the BUN and the creatinine values with the decrease of Ca ion content in blood plasma as those of uremic syndroms developed in all the dogs on this regimen. Histological examination revealed that the renal cortical tubular necrosis with concomitant epithelial regeneration and the necrosis of muscle fibers at the injection site were comparable, qualitatively and quantitatively, to those obtained in the gentamicin 15 mg/kg/day group. However, these changes returned to the normal rapidly after the withdrawal of the drug.

All dogs administered gentamicin 30 mg/kg/day showed marked alteration of renal function on about day 20 with the most severe necrosis of proximal convoluted tubules of all the dogs examined and became moribund due to uremia.