

KW-1070 (Fortimicin) の腎毒性にかんする実験的研究 (第1報) 単独投与による検討

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

齊 藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久

柴 孝也・山路武久・井原裕宣

北條敏夫・加地正伸・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

新 aminoglycoside 系抗生剤である KW-1070 (fortimicin, 80, 160 および 320mg/kg/day) のラットに対する腎毒性と、その回復性を amikacin (80, 160 および 320mg/kg/day), gentamicin (24, 48 および 96mg/kg/day) を対照薬として機能的ならびに形態学的に比較検討し、以下のような成績を得た。

1. 一般観察では、各薬剤の投与によって体重の増加抑制あるいは減少、摂水量の増加、摂餌量の減少などが認められたが、これらの変化は KW-1070 投与群において最も軽度であった。また、死亡例数の比較では、amikacin および gentamicin の高用量群 (320mg/kg) に死亡例が出現したが、KW-1070 ではいずれの用量群においても死亡例は観察されなかった。

2. 腎機能検査では、各薬剤の投与によって尿量、尿蛋白、尿中 lysozyme 排泄量および潜血反応出現の増加、尿浸透圧の低下が認められたが、これらの変化は KW-1070 投与群において最も軽度であった。また、血清蛋白の低下、BUN および血清 creatinine の上昇が amikacin および gentamicin 投与群に認められたが、KW-1070 ではいずれの用量群においても異常変動はみられなかった。

3. 血清中薬剤濃度は KW-1070 と amikacin あるいは gentamicin 投与群との間に著明な差は認められなかったが、腎内薬剤濃度は、KW-1070 が amikacin よりも低い濃度を示した。また、休薬後の腎からの消失は amikacin あるいは gentamicin よりも KW-1070 において速やかであった。

4. 各薬剤とも用量相関性に絶対および相対腎重量の増加が認められたが、その程度は KW-1070 投与群において最も軽度であった。

5. 腎の病理組織学的検索では、各薬剤ともに尿細管上皮の変性あるいは壊死を主とする用量相関性の変化が認められたが、その程度は KW-1070 投与群において最も軽度であった。また、休薬後における腎障害の回復性は KW-1070 投与群において amikacin 投与群よりも速やかであった。

以上より KW-1070 の腎毒性は、aminoglycoside 系抗生剤の中では弱い群に属する amikacin のそれよりさらに軽度であると結論された。

KW-1070 はわが国で開発中の新しい aminoglycoside 系抗生剤¹⁾で、gram 陰性桿菌に強い抗菌力を示し、広範囲の抗菌スペクトルを有する²⁾。さらに本剤は、現在知られている aminoglycoside 系抗生剤の不活化酵素のうち AAC(3)-I によって acetyl 化されるだけであり、他の不活化酵素には安定なところから amikacin と交叉耐性のないことが知られている³⁾。

一方、aminoglycoside 系抗生剤は共通の副作用として腎毒性を有していることから、この種の新しい薬剤を

開発するにあたっては安全性評価の一環として、特に腎臓に対する影響を詳細に検討する必要がある。

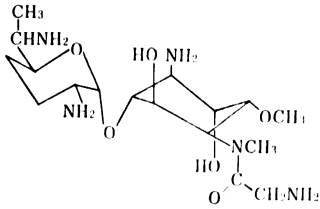
今回われわれは KW-1070 の腎臓に対する影響を機能および構造の両面から検討を加えたとともに、同系剤の amikacin (AMK) および gentamicin (GM) についても同一条件下で実験を行い、これら3剤の腎毒性を比較検討した。

I. 実験材料ならびに方法

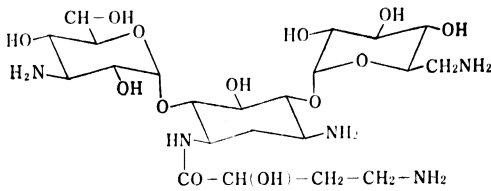
1. 検討抗生剤

検討薬剤は下記のとおりである。

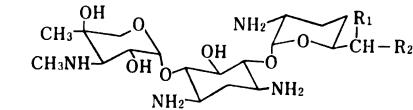
(1) KW-1070



(2) Amikacin



(3) Gentamicin



Gentamicin C₁: R₁=-CH₃ R₂=-NHCH₃
 Gentamicin C₂: R₁=-CH₃ R₂=-NH₂
 Gentamicin C₃: R₁=-H R₂=-NH₂

KW-1070, AMK および GM は投与液量が 0.1 ml/100g body weight となるような濃度で注射用滅菌生理食塩水で溶解あるいは調製して用いた。

2. 使用動物

生後 6 週令の Wistar-S 系 SPF 雄ラット 300 匹 (平均体重 158g) を実験に供した。動物は室温 23±2°C, 湿度 55±5% の飼育室で代謝 cage に入れて飼育した。

3. 実験群および薬剤投与方法

3 剤のヒト常用量から換算して低用量群として KW-1070 および AMK の 80mg/kg/day と GM の 24mg/kg/day, 中用量群として KW-1070 および AMK の 160mg/kg/day と GM の 48mg/kg/day, 高用量群として KW-1070 および AMK の 320mg/kg/day と GM の 96mg/kg/day の各群を設け, 各薬剤の所定量を最長 21 日間筋肉内注射した。投与後 7 および 14 日目には各群 5 例, 21 日目および休薬後 28 日目には各群 10 例を屠殺し, 以下の諸検査を実施した。

4. 検討項目

(1) 一般観察

一般症状を毎日観察するとともに, 体重は投与 21 日

目までは毎日, その後は隔日に測定し, また摂餌, 摂水量は全経過を通して隔日に測定した。

(2) 腎機能検査

各群ともに投与 7 日目までは毎日, その後は隔日に各群 5 匹ずつを代謝 cage に移して 24 時間尿を採取し, 尿量, 蛋白 (FOLIN-LOWRY 法), lysozyme 濃度 (LZM, LITWACK 変法⁹), 浸透圧 (5100 B, Vaper Pressure Osmometer, WESCOR CO.) および潜血 [マルチスティックス, マイルス三共 (株)] を検査した。また, 各群ともに最終投与後 24 時間を経過した屠殺時に ether 麻酔下で頸動脈より採血し, 血清総蛋白 (BIURET 法), BUN (Diacetylmonoxime 法), 血清 creatinine (FOLIN-WU 法), 血清 Na⁺ および K⁺ (205 DT 型蛍光光度計, 日立製作所) を測定した。

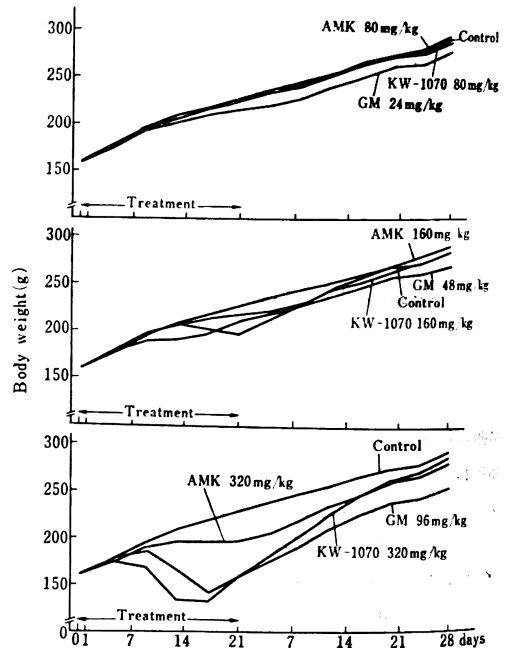
(3) 血清中および腎内薬剤濃度の測定

屠殺時, 無菌的に血清および左腎を採取し, 各薬剤の血清および腎内濃度を測定した。KW-1070 および AMK は *Bacillus subtilis* ATCC 6633, GM は *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 株をそれぞれ検定菌とした薄層円筒平板法によった。

(4) 病理組織学的検索

採血後, 直ちに摘出した右腎を肉眼的に観察するとともに, その重量を測定した。ついで腎を 20% ホルマリン液で固定後, paraffin 包埋切片にし, HE 染色を施し

Fig. 1 Body weight of male rats treated intramuscularly with KW-1070, AMK or GM for 21 days



て組織学的検索を行った。

II. 実験結果

1. 一般観察

AMK の高用量群で、投与 15 および 18 日目に各 1 例、投与 20 日目に 2 例の計 4 例、GM 高用量群では投与 15 日目に 4 例、16 日目に 3 例、17, 18 および 19 日

Fig. 2 Water intake of male rats treated intramuscularly with KW-1070, AMK or GM for 21 days

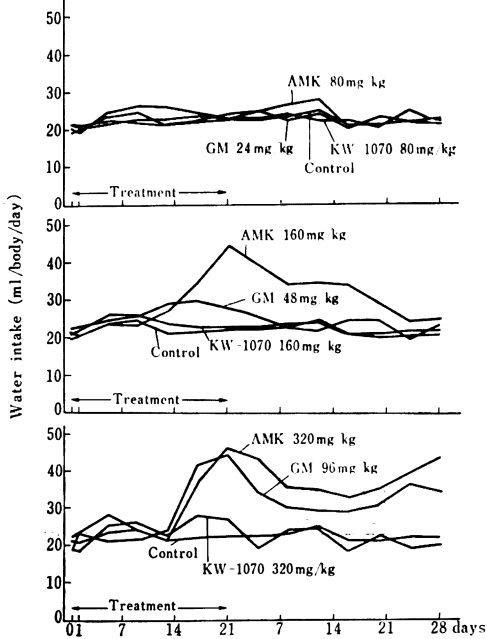


Table 1 Serum BUN of male rats treated intramuscularly with KW-1070, AMK or GM for 21 days

Dose	Drug (mg/kg)	Treatment (days)			Recovery (days)
		7 ^a	14 ^a	21 ^b	28 ^b
	Control	20.4±0.9	20.3±0.8	21.2±0.4	18.2±1.0
Low	KW-1070 80	19.7±1.5	21.3±2.1	22.8±1.6	18.1±0.8
	AMK 80	19.5±0.7	18.6±0.7	20.0±0.3	17.1±0.7
	GM 24	18.8±0.6	20.7±1.2	20.9±0.6	18.3±0.8
Medium	KW-1070 160	22.1±0.8	21.9±1.0	19.6±0.9	20.0±1.0
	AMK 160	21.5±1.1	27.9±3.6*	24.9±0.8**	21.7±0.5**
	GM 48	20.7±1.0	32.1±4.9*	19.8±1.0	19.8±0.9
High	KW-1070 320	20.2±1.0	20.7±1.4	18.6±0.8	17.3±0.7
	AMK 320	19.3±1.0	146.0±29.3*	35.4±2.9**	26.2±2.4**
	GM 96	25.7±2.5	125.9±27.8*	31.4±1.6**	21.4±0.8

a : n=5

b : n=10 (AMK High dose : n=8, GM High dose : n=5)

* P<0.05, ** P<0.01

目にそれぞれ 1 例の計 10 例が死亡したが、KW-1070 では、いずれの用量群でも死亡例はみられなかった。

体重については中用量および高用量群の各薬剤に、用量相関性の増加抑制あるいは減少傾向がみられたが、いずれの用量群においても KW-1070 による変動が最も軽度であった (Fig. 1)。

摂水量は各薬剤の中用量および高用量群に用量相関性の増加 (Fig. 2), 摂餌量は各薬剤の中用量および高用量群に用量相関性の減少がみられたが、いずれの用量群においても KW-1070 による変動が最も軽度であった。

2. 腎機能検査

尿量および尿蛋白の増加 (Fig. 3) が各薬剤の中用量および高用量群に、また尿中 LZM 排泄量の増加 (Fig. 4), 尿浸透圧の低下, 潜血反応の出現が各薬剤のすべての用量群にみられたが、いずれも KW-1070 投与群において最も軽度な変動にとどまった。

血清蛋白の低下が AMK および GM の高用量群に、BUN の増加が AMK および GM の中用量および高用量群 (Table 1) に、血清 creatinine の増加が AMK の中用量および高用量群、GM のすべての用量群 (Table 2) にみられたが、KW-1070 の各用量群には異常変動がみられなかった。

血清 Na⁺, K⁺ は各薬剤ともにいずれの用量群においても異常変動はみられなかった。

3. 血清中および腎内薬剤濃度

低用量および中用量群での各薬剤の血清中濃度は、測定限界値以下を示す場合が多かった。一方、高用量群では KW-1070 の血清中濃度は AMK のそれより低値を

Table 2 Serum creatinine of male rats treated intramuscularly with KW-1070, AMK or GM for 21 days (mg/dl)

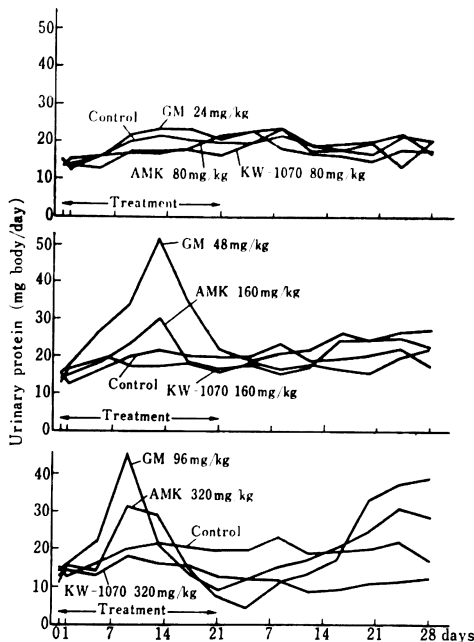
Dose	Drug (mg/kg)	Treatment (days)			Recovery (days)
		7 ^a	14 ^a	21 ^b	28 ^b
	Control	0.49±0.01	0.54±0.04	0.56±0.03	0.70±0.03
Low	KW-1070 80	0.54±0.02	0.62±0.05	0.60±0.02	0.67±0.01
	AMK 80	0.57±0.03	0.54±0.02	0.61±0.01	0.73±0.02
	GM 24	0.52±0.02	0.70±0.06	0.71±0.02***	0.75±0.02
Medium	KW-1070 160	0.56±0.02	0.60±0.02	0.63±0.01	0.66±0.02
	AMK 160	0.59±0.01	1.54±0.05***	0.80±0.03***	0.73±0.04
	GM 48	0.54±0.04	0.88±0.07**	0.72±0.02**	0.79±0.03
High	KW-1070 320	0.57±0.01	0.61±0.06	0.66±0.02	0.65±0.03
	AMK 320	0.61±0.03	3.41±0.57**	0.85±0.05***	0.82±0.03
	GM 96	0.83±0.08*	1.76±0.16**	0.72±0.04**	0.80±0.03

a : n=5

b : n=10 (AMK High dose : n=8, GM High dose : n=5)

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001

Fig. 3 Urinary protein of male rats treated intramuscularly with KW-1070, AMK or GM for 21 days

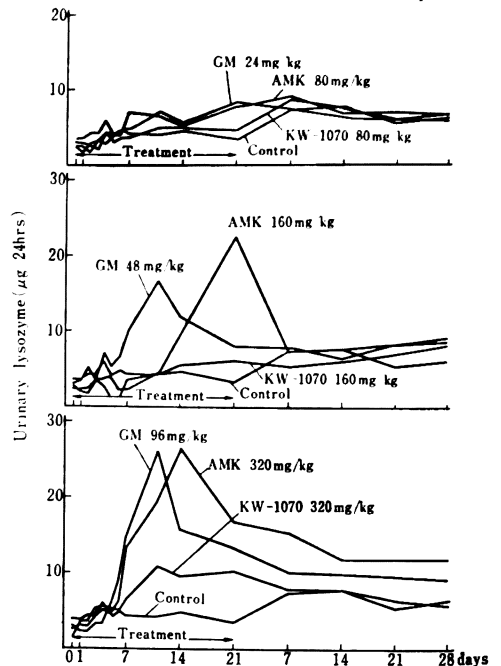


示した。また、GMの血清中濃度は投与量に比べて相対的に高値をとる傾向がみられた (Table 3)。

腎内濃度は KW-1070 ではいずれの用量群においても AMK より低値を示した。

一方、GM は投与量に比して相対的に高値をとる傾向にあった。また、休薬後における各薬剤の腎内からの消

Fig. 4 Urinary lysozyme of male rats treated intramuscularly with KW-1070, AMK or GM for 21 days



失は KW-1070 において AMK あるいは GM よりも速やかであった (Table 4)。

4. 病理組織学的検索

(1) 腎重量

剖検時に測定した腎重量は Table 5, 6 に示すとおりであり、各薬剤のいずれの用量群においても用量相関性に

Table 3 Serum concentration of male rats treated intramuscularly with KW-1070, AMK or GM for 21 days

Dose	Drug (mg/kg)	Treatment (days)			Recovery (days)
		7 ^a	14 ^a	21 ^b	28 ^b
Low	KW-1070 80	ND	ND	0.53±0.16	ND
	AMK 80	ND	ND	0.37±0.21	ND
	GM 24	ND	ND	0.22±0.06	ND
Medium	KW-1070 160	ND	ND	0.43±0.06	ND
	AMK 160	ND	0.84±0.29	0.94±0.11	ND
	GM 48	ND	0.21±0.05	0.42±0.04	ND
High	KW-1070 320	0.44±0.03	1.26±0.63	0.58±0.15	ND
	AMK 320	0.62±0.04	4.25±5.03	2.18±1.15	ND
	GM 96	0.63±0.08	1.25±0.26	0.84±0.69	ND

a: n=5

b: n=10 (AMK High dose: n=8, GM High dose: n=5)

ND: Not detectable

Table 4 Kidney concentration of male rats treated intramuscularly with KW-1070, AMK or GM for 21 days

Dose	Drug (mg/kg)	Treatment (days)			Recovery (days)
		7 ^a	14 ^a	21 ^b	28 ^b
Low	KW-1070 80	668±88	908±36	842±60	16±2
	AMK 80	861±33	1,059±55	1,128±212	87±7
	GM 24	479±55	597±44	799±67	52±5
Medium	KW-1070 160	1,151±45	1,668±74	942±48	21±2
	AMK 160	1,786±199	2,411±121	1,976±114	374±81
	GM 48	723±46	570±58	884±107	55±6
High	KW-1070 320	1,678±55	2,274±295	2,258±246	39±4
	AMK 320	2,832±122	2,644±158	2,391±384	1,012±145
	GM 96	878±74	645±48	1,148±96	199±23

a: n=5

b: n=10 (AMK High dose: n=8, GM High dose: n=5)

腎の絶対および相対重量の増加が認められた。絶対重量では、AMK の高用量群が投与 14 日目から 21 日目の間に 60.0% の重量増加を示したが、KW-1070 投与群にはこのような著しい腎重量の増加はみられなかった。また、相対重量では AMK および GM の高用量群に経時的な重量増加が認められたが、この変化は体重の著しい減少によるものと考えられた。

(2) 腎の病理組織学的所見 (Fig. 5~11)

KW-1070, AMK および GM のいずれの用量群においても、尿細管上皮の変性あるいは壊死を主とする変化が用量相関性にみられた。これらの病理組織学的変化の比較では、各薬剤の低用量群間に差は認められなかったも

の、中用量および高用量群においては各薬剤間の差が明らかで、KW-1070 投与群では一部近位尿細管上皮に腫大と脱落が認められたのみであったのに対し、AMK および GM 投与群ではほぼすべての尿細管に上皮の変性、壊死、再生上皮あるいは尿細管腔の拡張などが認められた。

また、休薬した場合の上記所見の回復性は KW-1070 投与群において最も速やかであった。

III. 考 按

Aminoglycoside 系抗生剤の腎毒性は聴器毒性とともに最も重要な副作用のひとつである。今回、われわれは代表的な aminoglycoside 系抗生剤である AMK, GM

Table 5 Absolute kidney weight of male rats treated intramuscularly with KW-1070, AMK or GM for 21 days

Dose	Drug (mg/kg)	Treatment (days)						Recovery (days)	
		7 ^a		14 ^a		21 ^b		28 ^b	
		LK	RK	LK	RK	LK	RK	LK	RK
	Control	0.707±0.013	0.689±0.009	0.779±0.032	0.737±0.026	0.795±0.014	0.793±0.009	0.887±0.014	0.886±0.022
Low	KW-1070 80	0.801±0.028	0.777±0.020	0.846±0.022	0.816±0.026	0.983±0.011***	0.968±0.018***	0.956±0.014*	0.968±0.022*
	AMK 80	0.771±0.035	0.751±0.030	0.814±0.035	0.848±0.040	0.938±0.018***	0.913±0.017***	1.002±0.017***	0.993±0.020**
	GM 24	0.746±0.017	0.735±0.028	0.810±0.026	0.806±0.020	0.846±0.019*	0.826±0.015*	0.891±0.022	0.871±0.014
Medium	KW-1070 160	0.805±0.017**	0.809±0.024***	0.988±0.025***	0.960±0.021***	1.135±0.013***	1.101±0.008***	1.030±0.027***	1.011±0.019**
	AMK 160	0.839±0.029**	0.816±0.025**	1.008±0.030***	1.008±0.026***	1.305±0.025***	1.291±0.028***	1.118±0.025**	1.017±0.029**
	GM 48	0.805±0.026*	0.767±0.033*	1.028±0.040**	1.032±0.019***	0.994±0.021***	0.973±0.016***	0.975±0.120***	0.942±0.014**
High	KW-1070 320	0.885±0.014***	0.881±0.024**	1.064±0.022***	1.055±0.010***	1.231±0.032***	1.210±0.022***	1.099±0.033***	1.097±0.024**
	AMK 320	0.826±0.033**	0.845±0.024**	1.094±0.037***	1.096±0.049***	1.815±0.127***	1.765±0.119***	1.125±0.022***	1.100±0.010**
	GM 96	0.810±0.033*	0.811±0.032*	0.968±0.045**	0.964±0.047**	1.284±0.087***	1.188±0.051***	0.904±0.017	0.885±0.030

a : n=5

b : n=10 (AMK High dose : n=8, GM High dose : n=5)

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001

LK : Left kidney, RK : Right kidney

Table 6 Relative kidney weight of male rats treated intramuscularly with KW-1070, AMK or GM for 21 days

Dose	Drug (mg/kg)	Treatment (days)						Recovery (days)	
		7 ^a		14 ^a		21 ^b		28 ^b	
		LK	RK	LK	RK	LK	RK	LK	RK
	Control	0.377±0.006	0.367±0.004	0.365±0.007	0.346±0.006	0.351±0.008	0.350±0.005	0.309±0.000	0.308±0.007
Low	KW-1070 80	0.422±0.004***	0.410±0.003**	0.405±0.013**	0.391±0.011*	0.439±0.002***	0.432±0.005***	0.330±0.009*	0.334±0.007*
	AMK 80	0.407±0.013	0.396±0.008*	0.402±0.006**	0.404±0.010***	0.420±0.007***	0.408±0.005***	0.343±0.006***	0.340±0.006**
	GM 24	0.396±0.007	0.389±0.013*	0.398±0.007**	0.397±0.006**	0.394±0.007***	0.384±0.005***	0.321±0.006	0.314±0.004
Medium	KW-1070 160	0.422±0.007***	0.424±0.003***	0.469±0.014***	0.456±0.009***	0.518±0.008***	0.503±0.007***	0.370±0.006***	0.359±0.019***
	AMK 160	0.435±0.006*	0.423±0.006***	0.483±0.009***	0.483±0.013***	0.657±0.023***	0.650±0.023***	0.396±0.006***	0.392±0.006***
	GM 48	0.412±0.007**	0.412±0.009***	0.535±0.019**	0.537±0.012***	0.464±0.008**	0.454±0.005***	0.369±0.005***	0.358±0.007***
High	KW-1070 320	0.486±0.005***	0.483±0.010***	0.536±0.006***	0.532±0.008***	0.628±0.007***	0.617±0.006***	0.401±0.011***	0.400±0.008***
	AMK 320	0.448±0.011***	0.459±0.010***	0.699±0.020***	0.684±0.017***	1.162±0.098***	1.131±0.095***	0.399±0.007***	0.391±0.006***
	GM 96	0.473±0.008***	0.474±0.009***	0.774±0.025***	0.770±0.022***	0.842±0.076***	0.778±0.057***	0.363±0.006***	0.354±0.005***

a : n=5

b : n=10 (AMK High dose : n=8, GM High dose : n=5)

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001

LK : Left kidney, RK : Right kidney

Fig.5 Kidney from a rat of control group.
Normal tubuli. (H. E. $\times 122$)

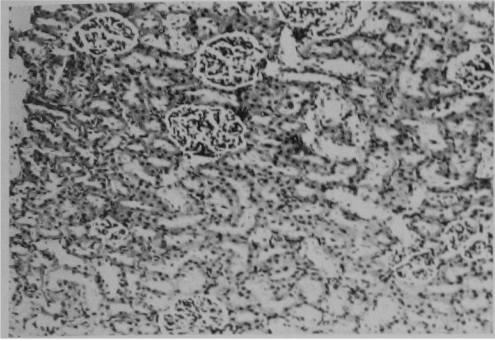


Fig.6 Kidney from a rat treated with 320 mg/kg (High dose) of KW-1070 for 21 days. Swelling and desquamation of tubular epithelium in some tubuli. (H. E. $\times 122$)

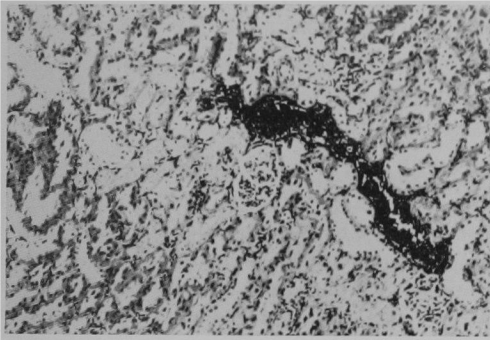


Fig.7 Kidney from a rat at 28th day after treatment with 320mg/kg of KW-1070 for 21 days. Thickening of basement membrane in some tubuli and slight lymphocytic cell infiltration in stroma. (H. E. $\times 122$)

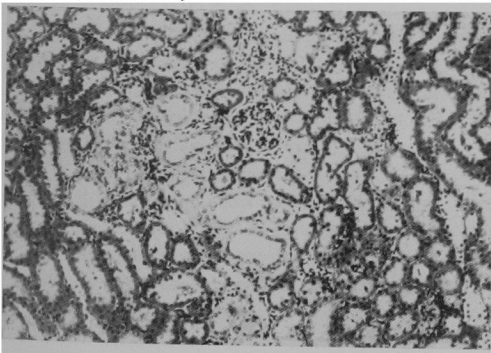


Fig.8 Kidney from a rat treated with 320 mg/kg (High dose) of amikacin for 21 days. Marked dilatation of all tubuli. (H. E. $\times 122$)

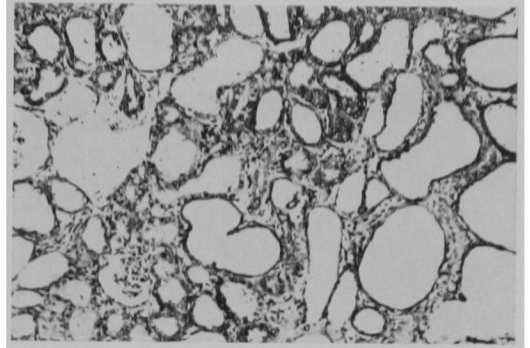


Fig.9 Kidney from a rat at 28th day after treatment with 320 mg/kg of amikacin for 21 days. Swollen tubular epithelium and thickening of basement membrane in many tubuli. (H. E. $\times 122$)

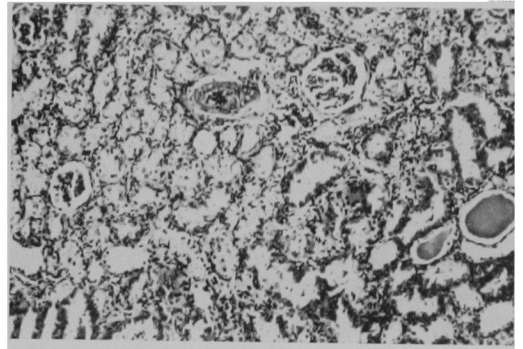
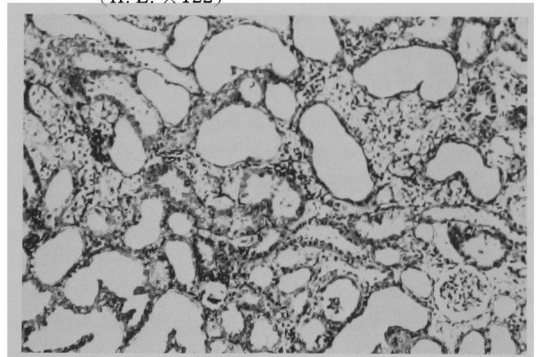


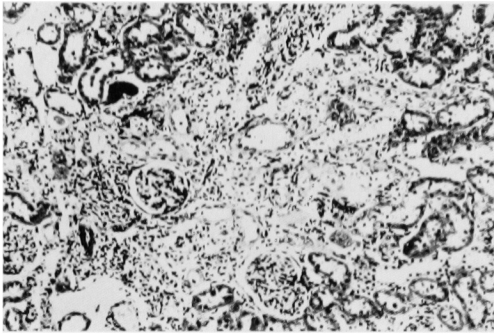
Fig.10 Kidney from a rat treated with 96 mg/kg (High dose) of gentamicin for 21 days. Marked dilatation of all tubuli. (H. E. $\times 122$)



を比較対照薬に選り、KW-1070 をラットに 21 日間連続筋肉内投与した際の腎毒性と、その回復性を機能および形態の両面から検討した。投与量は KW-1070 および

AMK は 80, 160 および 320mg/kg/day, GM は 24, 48 および 96mg/kg/day で、それぞれヒト常用量の約 10, 20 および 40 倍に相当するように設定した。

Fig. 11 Kidney from a rat at 28th day after treatment with 96mg/kg of gentamicin for 21 days. Thickening of basement membrane in many tubuli and moderate lymphocytic cell infiltration in stroma. (H. E. $\times 122$)



一般観察では、各薬剤投与によって体重の増加抑制あるいは減少、摂水量の増加、摂餌量の減少などが認められたが、これらの変化は KW-1070 投与群において最も軽度であった。また、AMK および GM の高用量群に死亡例が出現したが、KW-1070 投与群ではまったく認められなかった。この死因については、投与後半に死亡していることから、急性的な変化というよりもむしろ全身状態の悪化に起因するものと考えられる。

腎臓にかんする諸検討の結果では、各薬剤の投与によって尿量、尿蛋白、尿中 LZM 排泄量および潜血反応出現の増加、尿浸透圧の低下などがみられたが、KW-1070 投与群での変化が最も軽度であった。尿中 LZM 排泄量に関しては ADELMAN ら⁵⁾は尿中 β -glucuronidase および N-acetyl- β -glucosaminidase と同様、腎障害の初期の指標として極めて有用な手段であると報告している。また、血清総蛋白の低下、BUN および血清 creatinine の上昇が AMK および GM 投与群に認められたが、KW-1070 投与群ではいずれの用量群においても正常範囲内の変動にとどまった。また、腎臓の病理組織学的検索では、各薬剤のいずれの用量群においても尿細管上皮の変性あるいは壊死を主とする変化が用量相関性に認められたが、その程度は KW-1070 において最も軽度であった。

JAO ら⁶⁾は GM の臨床例において一過性の BUN 上昇を認め、BULGER ら⁷⁾もヒトにおいて一過性の尿蛋白出現と BUN の上昇例を報告している。上田ら⁸⁾はラットに GM の 4, 20, 100mg/kg をそれぞれ 30 日間連続筋肉内投与したところ、100mg/kg 投与群で尿量の増加、尿浸透圧の低下、BUN の軽度上昇、尿蛋白の陽性化、腎尿細管上皮細胞の浮腫、脱落壊死などを認めて

いる。また、上田ら⁸⁾は GM 20mg/kg をラットに 21 日間連続筋肉内投与したところ、BUN の軽度上昇、尿浸透圧の軽度減少、尿中 LZM 排泄量の増加、尿細管の空胞変性および扁平化を認め、これらの程度は kanamycin とほぼ同等であったと報告している。

一方、REIFFENSTEIN ら¹⁰⁾はネコを用いて kanamycin (KM) を対照に AMK の毒性を検討したところ、KM 類似の腎毒性を示したと報告している。これらの変化は程度において今回の成績の方が高度であったが、使用動物種属間、実験条件などの相違とも考えられ、質的にはほぼ同様と推察される。今回の実験では腎内薬剤濃度と腎重量も合わせて検討したが、他の薬剤に比べて KW-1070 の腎内薬剤濃度は低く、また、腎重量の増加度も軽度であった。さらに、腎内薬剤濃度を腎皮質および髓質別に測定したところ、皮質において髓質より高濃度に分布していることが明らかになり¹¹⁾、病理組織学的検索の結果とよく一致した。

以上より KW-1070 の腎毒性は AMK あるいは GM より明らかに弱く、現存の aminoglycoside 系抗生剤のなかでは弱い部類に属するものと結論づけられる。

文 献

- 1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO, K. TAKAYAMA, R. OKACHI, S. TAKASAWA, T. SATO & S. SATO: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. I. Producing organism, fermentation and biological properties of fortimicins. *J. Antibiotics* 30: 533~540, 1977
- 2) GIROLAMI, R. L. & J. M. STAMM: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. IV. *In vitro* study of fortimicin A compared with other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 30: 564~570, 1977
- 3) OHASHI, Y.; H. KAWABE, K. SATO, N. NAKAMURA, S. KURASHIGE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17: 138~143, 1980
- 4) LITWACH, G.: Photometric determination of lysozyme activity. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 89: 401~403, 1955
- 5) ADELMAN, R. D.; W. L. SPANGLER, F. BEASON, G. SHIZAKI & G. M. CONZELMAN: Furosemide enhancement of experimental gentamicin nephrotoxicity: Comparison of functional and morphological changes with activities of urinary enzymes. *J. Infect. Dis.* 140: 342~352, 1979
- 6) JAO, R. L. & G. G. JACKSON: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. *J. Am. Med. Assoc.* 189: 817~822,

- 1964
- 7) SWEDLER, D. R.; C. F. GRAVENKEMPER, R. J. BULGER, J. L. BRODIE & W. M. M. KIRBY: Laboratory and clinical studies of gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17: 157~160, 1963
- 8) 上田 泰, 中村 昇, 松本文夫, 田所博之, 齊藤 篤, 山根正夫, 野田一雄, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 古屋千鶴子, 中村喜典: Gentamicin の吸収, 排泄およびその腎毒性にかんする研究。 *Chemotherapy* 15: 275~281, 1967
- 9) 上田 泰, 松本文夫, 齊藤 篤, 嶋田甚五郎, 小林千鶴子, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 三枝 幹文, 井原裕宜: Gentamicin にかんする臨床的研究。 *Jap. J. Antibiotics* 29: 238~246, 1976
- 10) REIFFENSTEIN, J. G.; S. W. HOLMES, G. H. HOTTENDORF & M. E. BIERWAGEN: Ototoxicity study with BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiotics* 26: 94~100, 1973
- 11) 日本ケミファ研究所: 未発表

STUDY ON RENAL TOXICITY OF KW-1070

I. SINGLE-ADMINISTRATION

YASUSHI UEDA

Jikei University School of Medicine

ATUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI

KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA

TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine,

Jikei University School of Medicine

Renal toxicity and recovery in rats attributed to KW-1070, a new aminoglycoside, were investigated functionally and morphologically in comparison with amikacin and gentamicin.

The rats were divided into low dose groups, given 80mg/kg/day of KW-1070 and amikacin, and 24 mg/kg/day of gentamicin; medium dose groups given 160mg/kg/day of KW-1070 and amikacin, and 48mg/kg/day of gentamicin; and high dose groups given 320mg/kg/day of KW-1070 and amikacin, and 96 mg/kg/day of gentamicin.

The results were as follows:

- 1) Among general conditions, inhibited body weight increase, decreased body weight, increased water intake and decreased food intake were observed. However, these changes were the smallest for KW-1070. No deaths occurred in any of the KW-1070 dose groups, whereas there were deaths in the amikacin and gentamicin high dose groups.
- 2) In the renal function test, changes attributed to the administration of each drug were observed. Urinary volume, urinary proteins, urinary lysozyme and appearance of occult blood increased, while urinary osmolality decreased. But again, the changes were the smallest for KW-1070. Although decreased total serum protein and increased BUN and serum creatinine were found in the amikacin and gentamicin dose groups, none of these changes were detected in the KW-1070 dose groups.
- 3) As to drug concentrations in the serum, there were no significant differences among the three drugs. In concentrations in the kidney, KW-1070 showed lower concentrations than amikacin. After drug administration was stopped, KW-1070 disappeared from the kidney faster than did amikacin and gentamicin.
- 4) There were dose-related increases in absolute and relative kidney weights in all dose groups, but these changes were smallest in the KW-1070 dose groups.
- 5) In histopathological examinations, there were dose-related changes, mainly degeneration and necrosis, in the renal tubular epithelium in all dose groups. But the degree of disorder was the mildest in the KW-1070 groups.

As indicated above, the renal toxicity of KW-1070 was clearly milder than that of other aminoglycoside antibiotics.