

KW-1070 (Fortimicin) の腎毒性にかんする実験的研究 (第2報)

利尿剤との併用による検討

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

斎藤 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, 160 および 320mg/kg/day) と利尿剤 furosemide (30mg/kg/day) を併用した際のラットの腎臓におよぼす影響と、その回復性を amikacin (160 および 320mg/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を行った。

Furosemide の併用によって、KW-1070 および amikacin の単独投与によりみられた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、尿量、尿蛋白、尿中 lysozyme 排泄量および尿潜血反応出現の増加、尿浸透圧の低下、腎重量の増加、尿細管上皮の変性壊死を主とする腎障害などの変化、あるいは amikacin のみにみられた BUN、血清 creatinine の増加、死亡例の出現などの変化が増強されたが、増強後においても KW-1070 投与群における変化は amikacin 投与群より明らかに軽度であり、また回復も速やかであった。

また、血清中薬剤濃度は KW-1070 および amikacin 投与群ともに furosemide 併用によって上昇傾向を示したが、腎内濃度には変化がみられなかった。

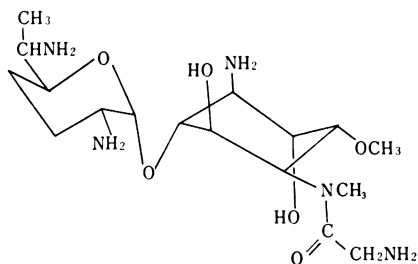
われわれは前報¹⁾において、KW-1070 の腎毒性は gentamicin は勿論のこと、amikacin と比較しても明らかに軽度であることを報告した。しかし、aminoglycoside 系抗生剤と利尿剤併用の際の腎障害増強作用が指摘されていることから、今回、著者らは KW-1070 と loop 利尿剤 furosemide (FM) を併用した際の腎毒性の増強作用を amikacin (AMK) との比較において検討した。

I. 実験材料ならびに方法

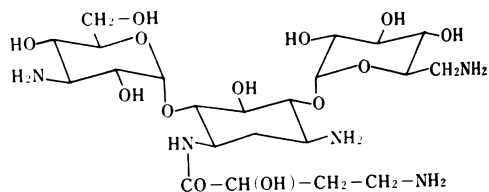
1. 検討薬剤

検討薬剤は下記のとおりである。

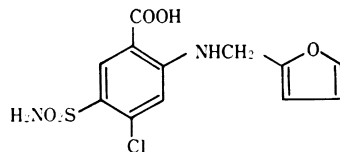
(1) KW-1070



(2) Amikacin



(3) Furosemide



KW-1070, AMK および FM は投与量が 0.1ml/100g body weight となるような濃度に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 150 匹 (平均体重 159g) を実験に供した。動物は室温 23±2°C、湿

度 $55 \pm 5\%$ 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

単独投与実験の低用量群としては KW-1070 および AMK の 160mg/kg/day, 高用量群としてはそれぞれ 320mg/kg/day を, また, 併用実験では KW-1070 と AMK の低用量および高用量に FM の 30mg/kg/day を併用した群を設け, KW-1070 および AMK は最長 14 日間にわたって筋肉内, FM は腹腔内に注射した。投与後 7, 14 および休薬後 14 日目に各群 5 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, (2) 腎機能検査, (3) 血清中および腎内薬剤濃度の測定, (4) 病理組織学的検索など前報と同一項目を選び, 測定方法および検索方法もすべてこれに準じた。

II. 実験結果

1. 一般観察

KW-1070 単独の低および高用量群には 1 例の死亡も認められなかったが, AMK 単独の高用量群には休薬 3 日目に 1 例の死亡がみられた。また, KW-1070 の低および高用量, AMK の低用量と FM 併用群には 1 例の死亡も認められなかったが, AMK 高用量と FM 併用群には投与 8~12 日目に 10 例の死亡がみられた。

体重は, KW-1070 単独の低および高用量群では軽度の増加抑制がみられたのみであったが, AMK 単独の低用量群には増加抑制, 高用量群には高度の減少が認められた。また, KW-1070 低用量と FM の併用群では増加抑制, 高用量と FM 併用群では減少がみられたのに対し, AMK 低および高用量と FM 併用群では高度の減少が認められた。一方, FM 単独投与群にも軽度の増加抑制がみられた (Fig. 1)。

摂水量については, KW-1070 単独の低および高用量群では軽度の増加がみられたのに対し, AMK 単独の低用量群で軽度, 高用量群で中等度の増加が認められた。また, KW-1070 低および高用量と FM 併用群では軽度の増加がみられたのに対し, AMK 低用量と FM 併用群では中等度の増加がみられ, さらに高用量と FM 併用群では全身状態の悪化から, 逆に高度の減少がみられた。一方, FM 単独投与群には著明な増加がみられた (Fig. 2)。

摂餌量については, KW-1070 単独の低用量群に増加抑制, 高用量群に減少がみられたのに対し, AMK 単独では低および高用量群ともに減少が認められ, この傾向は高用量群で特に顕著であった。KW-1070 低および高用量と FM の併用群では単独投与とはほぼ同様の成績がえられたが, AMK の低および高用量と FM の併用群

では高度の減少が認められ, FM 併用による影響が著明であった。また, FM 単独投与群にも軽度の増加抑制が認められた。

2. 腎機能検査 (Fig. 3, 4, Table 1, 2)

KW-1070 単独の低用量群では, 尿浸透圧の中等度の低下が, 高用量群では, 尿量, 尿中 lysozyme (尿中 LZM) 排泄量の軽度増加, 尿浸透圧の中等度低下がみられた。AMK 単独の低用量群では尿量, 尿蛋白, 尿中

Fig. 1 Body weight of male rats treated intramuscularly with KW-1070 or AMK in combination with FM for 14 days

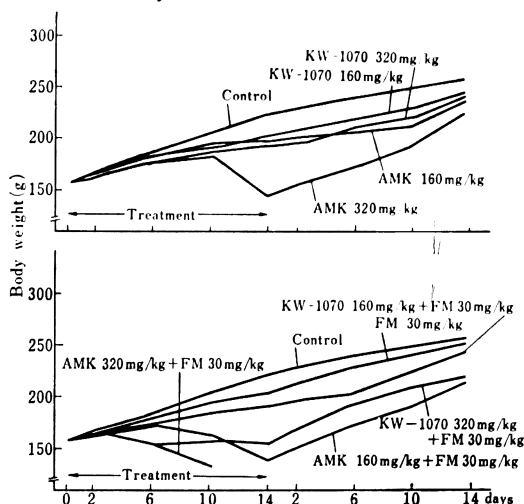


Fig. 2 Water intake of male rats treated intramuscularly with KW-1070 or AMK in combination with FM for 14 days

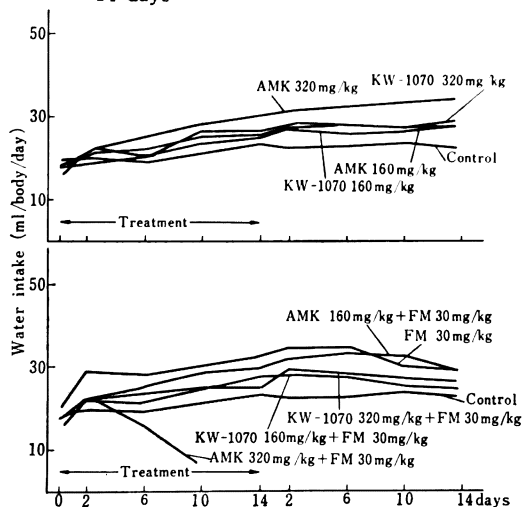


Fig. 3 Urinary protein of male rats treated intramuscularly with KW-1070 or AMK in combination with FM for 14 days

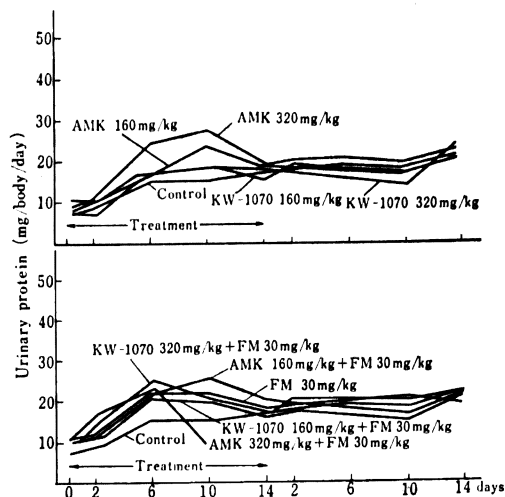


Fig. 4 Urinary lysozyme of male rats treated intramuscularly with KW-1070 or AMK in combination with FM for 14 days

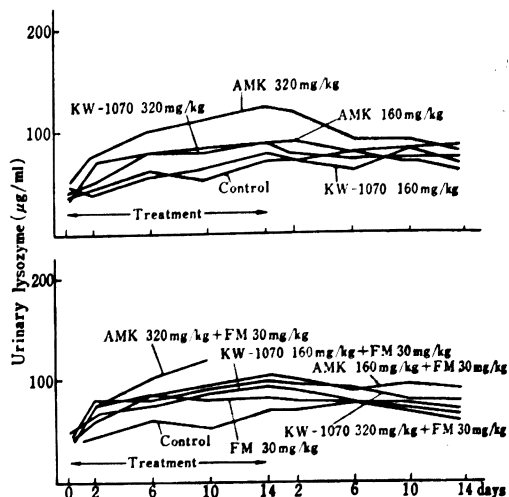


Table 1 Serum BUN of male rats treated intramuscularly with KW-1070 or AMK in combination with FM for 14 days

Group	Dose	Drug (mg/kg)	Treatment (days)		Recovery (days)
			7	14	14
Alone	Low	Control	20.24±0.35	18.10±1.88	18.88±2.26
		KW-1070 160	20.92±0.32	17.82±1.59	16.48±2.12
		AMK 160	17.96±1.32	29.28±6.01*	24.00±0.94
	High	KW-1070 320	17.34±1.15	20.38±1.15	17.86±0.95
		AMK 320	34.36±1.21***	102.36±11.26**	28.08±2.36**
		FM 30	18.72±0.34	19.38±0.59	19.24±1.68
Combination	Low	KW-1070 + FM 160 30	23.36±0.95*	27.90±0.93**	25.74±1.17*
		AMK + FM 160 30	23.70±0.75**	85.66±9.95**	29.34±1.26**
	High	KW-1070 + FM 320 30	39.10±5.44*	40.92±6.12**	28.62±1.35*
		AMK + FM 320 30	89.34±12.66**	NS	NS

* : Significant difference from the control ($P < 0.05$)

** : Significant difference from the control ($P < 0.01$)

*** : Significant difference from the control ($P < 0.001$)

NS : No survival

n=5 (a : n=4)

LZM 排泄量, BUN, 血清 creatinine の軽度増加と尿浸透圧の中等度低下が, 高用量群では尿量, 尿蛋白, BUN, 血清 creatinine の軽度増加, 尿中 LZM 排泄量の高度増加, 尿浸透圧の高度低下がみられた。

KW-1070 低用量と FM 併用群では, 尿量, 尿蛋白, BUN の軽度増加, 尿中 LZM 排泄量の中等度増加, 尿浸透圧の高度低下が, KW-1070 高用量と FM 併用群では, 尿量の軽度増加, 尿蛋白, 尿中 LZM 排泄量, BUN

Table 2 Serum creatinine of male rats treated intramuscularly with KW-1070 or AMK in combination with FM for 14 days

Group	Dose	Drug (mg/kg)	(mg/dl)		
			Treatment (days)		Recovery (days)
			7	14	14
		Control	0.448±0.010	0.522±0.029	0.474±0.018
Alone	Low	KW-1070 160	0.442±0.004	0.560±0.055	0.490±0.011
		AMK 160	0.444±0.033	0.820±0.063**	0.500±0.016
	High	KW-1070 320	0.426±0.010	0.512±0.017	0.458±0.016
		AMK 320	0.516±0.029	5.547±0.564***	0.860±0.06***a)
		FM 30	0.450±0.011	0.458±0.016	0.448±0.008
Combination	Low	KW-1070+FM 160 30	0.424±0.013	0.450±0.018	0.460±0.018
		AMK +FM 160 30	0.400±0.010	7.482±1.252**	0.500±0.014
	High	KW-1070+FM 320 30	0.453±0.037	0.494±0.006	0.464±0.020
		AMK +FM 320 30	4.134±1.053*	NS	NS

*: Significant difference from the control (P<0.05)
**: Significant difference from the control (P<0.01)
***: Significant difference from the control (P<0.001)
NS: No survival
n=5 (a: n=4)

Table 3 Serum concentration of male rats treated intramuscularly with KW-1070 or AMK in combination with FM for 14 days

Group	Dose	Drug (mg/kg)	(μg/ml)		
			Treatment (days)		Recovery (days)
			7	14	14
Alone	Low	KW-1070 160	ND	ND	ND
		AMK 160	ND	3.07±0.67	ND
	High	KW-1070 320	0.47±0.18	0.45±0.03	ND
		AMK 320	1.45±0.35	24.15±5.21	ND ^{a)}
Combination	Low	KW-1070+FM 160 30	ND	ND	ND
		AMK +FM 160 30	ND	21.02±5.00	ND
	High	KW-1070+FM 320 30	0.69±0.05	1.67±0.59	ND
		AMK +FM 320 30	14.86±5.18	NS	NS

ND: Not detectable
NS: No survival
n=5 (a: n=4)

の中等度増加，尿浸透圧の高度低下がみられた。AMK 低用量と FM の併用群では尿量，尿蛋白，尿中 LZM 排泄量，BUN の中等度増加，尿浸透圧の高度低下 血清蛋白の中等度減少が，AMK 高用量と FM 併用群では尿浸透圧，尿蛋白の高度減少，尿中 LZM 排泄量の高度増加，BUN，血清 creatinine の中等度増加がみられ，さらに他の群とは全く逆に全身状態の悪化から尿量の高度減少がみられた。また，投与 14 日目までに全例死亡し

Table 4 Kidney concentration of male rats treated intramuscularly with KW-1070 or AMK in combination with FM for 14 days

Group	Dose	Drug (mg/kg)	Treatment (days)		Recovery (days)
			7	14	14
Alone	Low	KW-1070 160	1,104±78	1,668±73	122±17
		AMK 160	1,681±66	2,094±99	273±28
	High	KW-1070 320	2,208±228	2,383±124	153±14
		AMK 320	3,021±179	2,122±61	673±71*
Combination	Low	KW-1070+FM 160 30	1,310±199	1,642±114	129±22
		AMK +FM 160 30	2,000±116*	2,242±133	397±84
	High	KW-1070+FM 320 30	2,053±128	1,640±113**	247±29**
		AMK +FM 320 30	2,507±137	NS	NS

* : Significant difference from the Alone group ($P < 0.05$)

** : Significant difference from the Alone group ($P < 0.01$)

NS : No survival

n=5 (a : n=4)

Table 5 Absolute kidney weight of male rats treated intramuscularly with KW-1070 or AMK in combination with FM for 14 days

Group	Dose	Drug (mg/kg)	Treatment (days)				Recovery (days)	
			7		14		14	
			LK	RK	LK	RK	LK	RK
		Control	0.672±0.089	0.674±0.019	0.788±0.021	0.787±0.015	0.893±0.064	0.935±0.047
Alone	Low	KW-1070 160	0.748±0.020**	0.744±0.023	0.870±0.013	0.864±0.013	1.027±0.018	1.000±0.037
		AMK 160	0.765±0.008***	0.750±0.005	0.971±0.021	0.937±0.021	1.112±0.035	1.063±0.017
	High	KW-1070 320	0.822±0.028**	0.811±0.024	0.990±0.019	0.976±0.027	1.055±0.059	1.092±0.071
		AMK 320	0.835±0.014***	0.830±0.014	1.005±0.025	0.994±0.026	1.294±0.053	1.291±0.052
		FM 30	0.702±0.021	0.678±0.018	0.784±0.027	0.794±0.021	0.925±0.033	0.873±0.028
Combination	Low	KW-1070+FM 160 30	0.816±0.026**	0.811±0.020	1.028±0.027	1.015±0.037	1.142±0.051	1.175±0.060
		AMK +FM 160 30	0.806±0.009**	0.774±0.012	0.901±0.043	0.902±0.042	1.232±0.057	1.199±0.033
	High	KW-1070+FM 320 30	0.876±0.023**	0.879±0.018	1.113±0.052	1.109±0.051	1.272±0.062	1.274±0.065
		AMK +FM 320 30	0.893±0.027***	0.884±0.023	NS	NS	NS	NS

* : Significant difference from the control ($P < 0.05$)

** : Significant difference from the control ($P < 0.01$)

*** : Significant difference from the control ($P < 0.001$)

NS : No survival

LK : Left Kidney, RK : Right Kidney

n=5 (a : n=4)

ため血清蛋白の変動については十分な検討をなしえなかった。

FM 単独投与群にも尿量、尿蛋白、尿中 LZM 排泄量の増加、尿浸透圧の減少がみられた。その他、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、KW-1070 投与群においてより軽度であった。一方、血清 Na^+ 、 K^+ は各薬剤のすべての投与群において変化はみられなかった。

3. 血清中および腎内薬剤濃度

(1) 血清中濃度 (Table 3)

KW-1070 単独の低用量群では、測定限界値以下、高用量群では最高 $0.47 \mu\text{g/ml}$ の低濃度を示したのに対し、AMK 単独の低用量群では最高 $3.07 \mu\text{g/ml}$ 、高用量群では最高 $24.15 \mu\text{g/ml}$ の高値を示した。また、休薬 14 日後はいずれの用量群でも測定限界値以下であった。

(2) 腎内薬剤濃度 (Table 4)

KW-1070 単独の低用量群では、最高 $1,668 \mu\text{g/g}$ 、高用量群では $2,383 \mu\text{g/g}$ の濃度を示したのに対し、AMK

単独の低用量群では $2,094 \mu\text{g/g}$ 、高用量群では $3,021 \mu\text{g/g}$ と AMK において若干高値をとる傾向がみられた。また、休薬 14 日後における KW-1070 および AMK の腎からの消失は、いずれの用量群においても KW-1070 の方がより速やかであった。

KW-1070 の低用量と FM 併用群では最高 $1,642 \mu\text{g/g}$ 、高用量群では $2,053 \mu\text{g/g}$ の濃度を示したのに対し、AMK の低用量と FM 併用群では $2,242 \mu\text{g/g}$ 、高用量群では $2,507 \mu\text{g/g}$ と AMK において若干高い値を示す傾向がうかがわれた。また、休薬 14 日後における KW-1070 および AMK の腎からの消失は低用量群において KW-1070 の方が速やかであったが、高用量群については AMK 投与群が投与 14 日目までに全例死亡したため比較はできなかった。また、単独投与時と併用投与時における KW-1070 および AMK 濃度の比較では、いずれの用量群においても著しい差は認められなかった。

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 に示すごとく

Table 6 Relative kidney weight of male rats treated intramuscularly with KW-1070 or AMK in combination with FM for 14 days

Group	Dose	Drug (mg/kg)	Treatment (days)				Recovery (days)	
			7		14		14	
			LK	RK	LK	RK	LK	RK
		Control	0.369 ± 0.006	0.370 ± 0.011	0.355 ± 0.005	0.355 ± 0.005	0.364 ± 0.036	0.367 ± 0.029
Alone	Low	KW-1070 160	0.417 ± 0.008	0.415 ± 0.008	0.434 ± 0.006	0.431 ± 0.003	0.427 ± 0.008	0.416 ± 0.015
		AMK 160	0.418 ± 0.003	0.410 ± 0.032	0.490 ± 0.011	0.473 ± 0.008	0.477 ± 0.003	0.456 ± 0.006
	High	KW-1070 320	0.482 ± 0.016	0.470 ± 0.017	0.541 ± 0.018	0.534 ± 0.019	0.437 ± 0.026	0.452 ± 0.028
		AMK 320	0.492 ± 0.011	0.489 ± 0.013	0.704 ± 0.034	0.696 ± 0.031	0.566 ± 0.010	0.565 ± 0.009
		FM 30	0.387 ± 0.016	0.372 ± 0.014	0.381 ± 0.003	0.386 ± 0.005	0.364 ± 0.007	0.343 ± 0.003
Combination	Low	KW-1070 + FM 160 30	0.478 ± 0.016	0.476 ± 0.013	0.549 ± 0.031	0.540 ± 0.025	0.464 ± 0.020	0.479 ± 0.028
		AMK + FM 160 30	0.469 ± 0.005	0.450 ± 0.007	0.637 ± 0.031	0.617 ± 0.041	0.546 ± 0.023	0.532 ± 0.024
	High	KW-1070 + FM 320 30	0.580 ± 0.045	0.582 ± 0.044	0.768 ± 0.091	0.828 ± 0.100	0.554 ± 0.023	0.554 ± 0.020
		AMK + FM 320 30	0.627 ± 0.039	0.621 ± 0.034	NS	NS	NS	NS

*: Significant difference from the control ($P < 0.05$)

**: Significant difference from the control ($P < 0.01$)

***: Significant difference from the control ($P < 0.001$)

NS: No survival

LK: Left Kidney, RK: Right Kidney

n=5 (a: n=4)

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

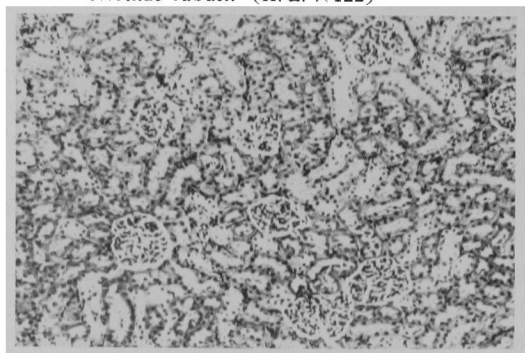


Fig.6 Kidney from a rat treated with 30 mg/kg of furosemide for 14 days.
Normal tubuli. (H. E. $\times 122$)

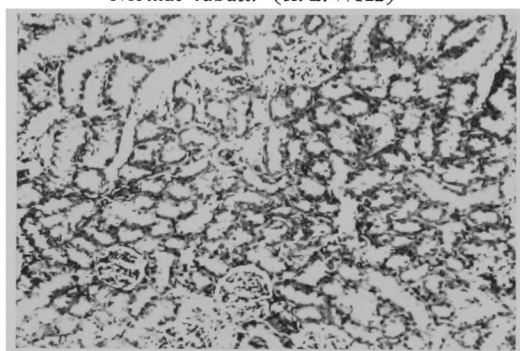


Fig.7 Kidney from a rat treated with 320 mg/kg (High dose) of KW-1070 for 14 days. Swelling of tubular epithelium.
(H. E. $\times 122$)

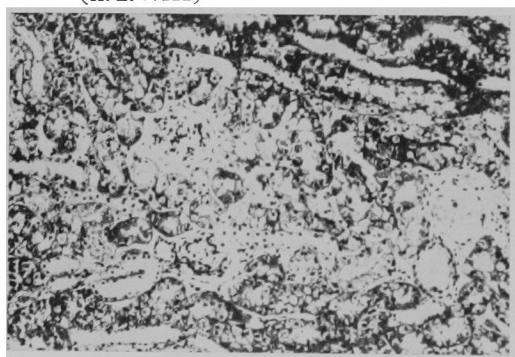


Fig.8 Kidney from a rat treated with 320 mg/kg (High dose) of KW-1070 in combination with 30mg/kg of furosemide for 14 days. Swelling of tubular epithelium with slight lymphocytic cell infiltration in interstitium. (H. E. $\times 122$)

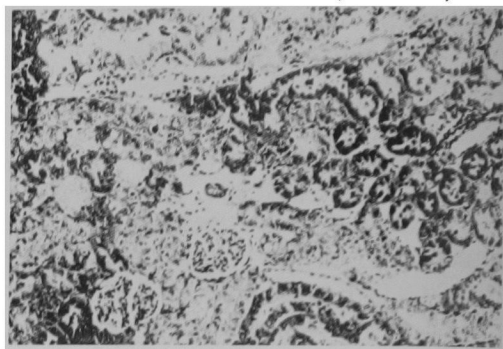


Fig.9 Kidney from a rat treated with 320 mg/kg (High dose) of amikacin for 14 days. Swelling of tubular epithelium or dilatation with lymphocytic cell infiltration in interstitium. (H. E. $\times 122$)

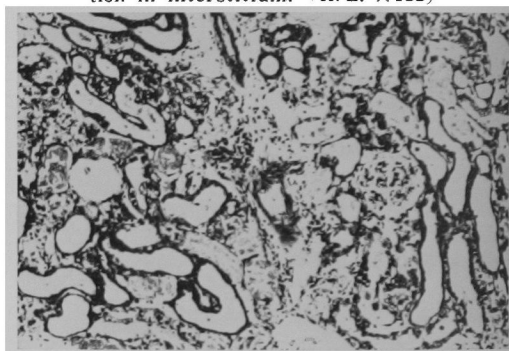
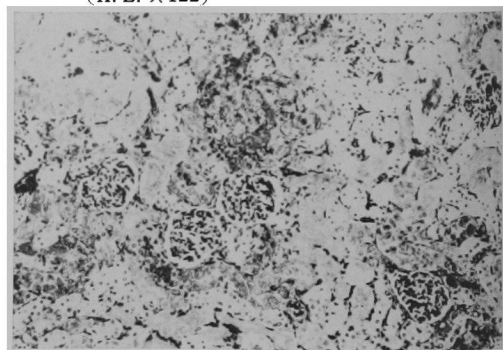


Fig.10 Kidney from a rat treated with 320 mg/kg (High dose) of amikacin in combination with 30mg/kg of furosemide. Died case at 11th day of treatment. Diffuse necrosis oftubular epithelium. (H. E. $\times 122$)



である。KW-1070 および AMK 単独投与によりそれぞれ用量相関性に絶対および相対重量の増加が認められたが、この変化は KW-1070 投与群において軽度であった。これらに FM を併用することによって、腎重量の変化は増強されたが、KW-1070 投与群での変化は AMK 投与群に比べて明らかに軽度であった。また、休薬後に

おける腎重量の回復も KW-1070 投与群においてより速やかであった。

(2) 腎の病理組織学的所見 (Fig. 5~10)

KW-1070 および AMK 単独投与では、いずれの用量群においても腎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病変が見い出され、病変が高度の場合には間質あるいは糸球体にも変化が認められたが、その程度は KW-1070 投与群において明らかに軽度であった。さらに、FM を併用することによりこれらの変化は増強されたが、KW-1070 投与群での変化は AMK 投与群に比べて軽度であった。また、休薬後における KW-1070 による腎障害の回復は速やかであったが、AMK による際のそれは遅延し、休薬 14 日後においても一部尿細管上皮細胞に壊死が認められた。

III. 考 按

KW-1070 の腎毒性については前報¹⁾において aminoglycoside 系抗生剤のなかでは極めて弱い部類に属することを報告した。

しかし、抗生剤のなかには利尿剤との併用によって腎障害を増強させることが指摘されている²⁻⁴⁾。今回、われわれは KW-1070 と利尿剤として広く臨床使用されている FM との併用による腎臓への影響をみる目的で、前報の方法に準じて AMK を対照薬として実験的検討を行った。なお、KW-1070 および AMK の投与量は単独でも明らかに腎障害が発現する用量の 160 および 320 mg/kg/day とし、FM は 30mg/kg/day とした。MUSCHAWECK⁵⁾はイヌに FM 50mg/kg を 14 日間静注した場合でも、また、同量を 24 日間経口投与した場合でも病理組織学的には腎障害は惹起されなかったと報告している。

SNASHALL⁶⁾は FM を大量に使用したネフローゼ症候群患者の腎生検結果より、FM が直接腎に障害を与えることはないとし、大谷⁷⁾も FM 単独投与群では腎糸球体および近位尿細管にごく軽度の病的所見がみられるだけで、高度腎障害を惹起することはないとしている。

本実験においては FM 30mg/kg 単独投与で軽度の体重増加抑制、摂水量の増加、摂餌量の減少、尿量、尿蛋白、尿中 LZM 排泄量の増加、尿浸透圧の減少などがみられたが、腎重量および病理組織学的には異常所見はみられなかった。

一方、KW-1070 および AMK の単独投与の場合は前報¹⁾で報告したように、両薬剤投与群におい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、尿量、尿蛋白、尿中 LZM 排泄量および尿潜血反応出現の増加、尿浸透圧の減少、腎重量の増加、尿細管上皮の変性壊死を主とする腎障害などが認められたが、その障害

度は KW-1070 投与群において軽度であった。また、AMK 投与群では BUN および血清 creatinine の増加に加えて死亡例も観察され、用量相関性に腎毒性の増強が顕著となり、休薬後の回復性も KW-1070 投与群に比べて AMK 投与群でより遅い傾向がみられた。

上記のように、単独では腎障害作用を有しない FM を KW-1070 あるいは AMK と併用することによって腎障害は増強されたが、その程度には両剤間で明らかな差はみられなかった。

FM との併用による腎障害増強の原因について、LAWSON⁸⁾は Renin-angiotensin の関与、複合体形成によるアレルギー作用、循環血量減少による抗生剤の血清レベルの上昇などを推論している。さらに、ADELMAN⁹⁾も循環血量の減少により相乗作用が生じると推論している。このことはナトリウム摂取制限により循環血量が減少したラットに GM を投与すると正常ラットに比べて腎障害が強くみられるという BENNETT¹⁰⁾の報告により支持される。また、大谷⁷⁾は FM による抗生剤の積極的な排泄阻害、尿細管内での FM と Kanamycin との複合体形成などを推論している。本実験においても、KW-1070 と FM を試験管内で混合させると高濃度では白濁を生じることから尿細管内での複合体形成も否定できないと考えられる。また、FM 併用により血清中濃度は上昇傾向を示したものの、腎内濃度に上昇はみられず、組織学的な腎障害とは一致しなかったが、関連性はやはり否定できない。

以上、KW-1070 および AMK とそれぞれ単独投与に比べてラットでの腎障害を増強させることが明らかとなったが、増強後においても KW-1070 の腎毒性は AMK に比べて軽度であった。この事実からも、KW-1070 の腎臓に対する影響は弱いものと考えられるが、本剤といえども FM との併用は可及的に避けるのが賢明であると考えられる。

文 献

- 1) 上田 泰, 斉藤 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: KW-1070 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。Chemotherapy, 投稿予定
- 2) LAWSON, D. H.; R. F. MACADAM, H. SINGH, H. GAVRAS & A. L. LINTON: The nephrotoxicity of cephaloridine. Postgrad. Med. J. 46: 36~39, 1970
- 3) LAWSON, D. H.; R. F. MACADAM, H. SINGH, H. GAVRAS, S. HARTZ, D. TURNBULL & A. L. LINTON: Effect of furosemide on antibiotic-induced renal damage in rats. J. Infect. Dis. 126: 593~600, 1972

- 4) ADELMAN, R. D.; W. L. SPANGLER, F. BEASOM, G. ISHIZAKI & 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
- 5) KAHN, T.: Effect of furosemide on gentamicin and netilmicin nephrotoxicity [abstract]. *Kidney Int.* 12: 527, 1977
- 6) NOEL, P.; V. G. LEVY: Toxicité rénale de l'association gentamicine-furosémide. Une observation. *Nouv. Presse Med.* 7: 351~353, 1978
- 7) MUSCHAWECK, R. & P. HAJDÚ: Die salidiuretische wirksamkeit der chlor-N-(2-furyl)methyl-5-sulfamyl-anthranilsäure. *Arzneimittel Forsch.* 14: 44~47, 1964
- 8) SNASHALL, P. D.: Gross oedema in the nephrotic syndrome treated with furosemide in high dosage. *Brit. Med. J.* 6: 319~321, 1971
- 9) 大谷 敏, 大槻好正, 尾股文夫, 大内 仁, 斎藤武郎: Furosemide とアミノ配糖体薬剤との併用による内耳・腎障害の激化について。 *Chemotherapy* 25: 2348~2360, 1977
- 10) BENNETT, W. M.; M. N. HARTNETT, D. GILBERT D. HOUGHTON & G. A. PORTER: Effect of sodium intake on gentamicin nephrotoxicity in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 151: 736~738, 1976

STUDY OF RENAL TOXICITY OF KW-1070 II. COMBINED ADMINISTRATION

YASUSHI UEDA

Jikei University School of Medicine

ATSUSHI 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

A study was made on the effects and recovery in kidney of rats between KW-1070 and amikacin. Single doses of KW-1070 and amikacin (160 and 320 mg/kg/day) were given to two groups each, and combined doses of the same amount of KW-1070 and amikacin together with diuretic furosemide (30 mg/kg/day) were given to two other groups each. Functional and morphological comparisons were made and the results are given below.

Renal toxicity for both the KW-1070 and amikacin groups was higher for the combined doses with furosemide than with the single doses. The changes in the KW-1070 groups, however, were milder than those in the amikacin groups.

Recovery from kidney disorders was faster in the KW-1070 dose groups than in the amikacin dose groups.

The serum level for both the KW-1070 and amikacin groups was higher for the combined doses with furosemide than with the single doses, while no difference was observed in kidney concentration between single doses and combined doses.