

Netilmicin に関する研究

第2報 家兎における Netilmicin の腎毒性について

武田 元・田中 容・和田 光一
森 本 隆 夫・荒川 正 昭
新潟大学医学部第二内科学教室

(昭和56年8月25日受付)

aminoglycoside 系抗生物質である Netilmicin の腎毒性を Gentamicin や Dibekacin の腎毒性と比較する目的で、家兎を用いて実験を行なった。最初の実験では、家兎を固型飼料で飼育し、自由に水を与える条件下で、上記3つの抗生物質を 100 mg/kg づつ 10 日間連日筋注を行なったが、いずれの抗生物質を投与した家兎も蛋白尿の出現をみたのみで、血清クレアチニンの上昇を認めず、腎組織像でもほとんど傷害をみなかった。即ち、この実験条件下では、3つの抗生物質に明らかな腎毒性の差を認めなかった。次いで、家兎を「おから」のみで飼育し、水を与えない条件下で、各抗生物質を筋注したところ、Gentamicin や Dibekacin を筋注した家兎はすべて実験途中で死亡し、血清クレアチニンの上昇を認め、腎組織像では主として近位尿管上皮細胞の空胞化、腫大、壊死を認めた。それに対して、Netilmicin を筋注した家兎では、すべて実験終了まで生き残り、血清クレアチニンは極く軽度しか上昇せず、腎組織像でも近位尿管上皮細胞の空胞化、腫大を認めたのみであった。即ち、第2の実験条件では、家兎の尿管障害が強く現われ、3つの抗生物質の腎毒性に明らかな差を認め、Netilmicin の腎毒性は Gentamicin や Dibekacin のそれよりも弱いことが判明した。この2つの実験における結果の差は飼料の違いと水の供与の有無、特に後者によると思われる。

Netilmicin (NTL) は米国シエリング社で開発された注射用 aminoglycoside 系抗生物質である。Netilmicin の1つの特徴は腎毒性や聴器毒性の低いことであるといわれている¹⁻³⁾。

私共は家兎を用いて実験を行ない、Netilmicin (NTL)、Gentamicin (GM)、Dibekacin (DKB) の腎毒性の程度について、尿所見、血清クレアチニン、腎組織像などの面から比較検討したので、その成績を報告する。

I. 実験材料および方法

1) NTL: 三共株式会社より譲り受けた製造番号 ML 033 の 100 mg (力価)/2 ml 溶液の入ったアンプルを用いた。

2) GM: 塩野義製薬株式会社から市販されている1アンプル 40 mg (力価)/ml 溶液を用いた。

3) DKB: 明治製菓株式会社から市販されている1バイアル 100 mg (力価) 粉末を 100 mg (力価)/ml とするよう蒸留水で溶解して用いた。

体重 2.1~2.7 kg の雌雄の白色家兎を用い、3羽を1群として、室温で飼育し、下記のように2つの実験系、計6群に分け、10日間連日上記の3つの aminoglycoside

系抗生物質の筋注を行なった。

実験1: 家兎を固型飼料(ナリエントル酵母工業株式会社千葉工場製造、RC4ウサギ・モルモット飼育用)で飼育し、自由に水を与えた場合(実験期間、昭和54年7月17日~7月27日)。

- 1) NTL 100 mg (力価)/kg/日筋注群
- 2) GM 100 mg (力価)/kg/日筋注群
- 3) DKB 100 mg (力価)/kg/日筋注群

実験2: 家兎を「おから」で飼育し、水を与えない場合(実験期間、昭和54年10月12日~10月22日)。

- 4) NTL 100 mg (力価)/kg/日筋注群
- 5) GM 100 mg (力価)/kg/日筋注群
- 6) DKB 100 mg (力価)/kg/日筋注群

これらの6群について、下記の事項を比較検討した。

1) 体重変動: 連日一定時刻に体重を測定し、その変動をみた。

2) 尿所見: 注射開始前から注射終了1日後までの11日間連日尿量を測定し、Hemacombistix を用いて蛋白尿と血尿の有無を調べた。

3) 血清クレアチニン: 注射開始前、注射開始 5, 10

日後、または死亡直前に耳動脈か耳静脈から採血し、測定した。

4) 腎組織像：注射開始 10 日後または死亡発見時に家兎の両腎を摘出し、その切片を 10% ホルマリン液で固定し、H. E. および PAS 染色を施し、光顕像を観察した。

5) 各抗生物質の血中濃度：実験 2 で注射開始 1, 5, 10 日後または死亡直前に耳動脈か耳静脈から採血し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする 2 層カップ法により測定した。標準曲線は各抗生物質を正常家兎血清で 2 倍希釈して作製した。

II. 実験成績

実験 1

1) NTL 100 mg/kg 筋注群

Fig. 1 左端のように、3羽ともに体重の増加傾向を認め、尿蛋白は+以下で、血尿はほとんど出現せず、血清クレアチニンも上昇しなかった。腎組織像では Fig. 2 のように、ほとんど異常所見を認めなかった。

2) GM 100 mg/kg 筋注群

Fig. 1 中央のように、体重は 2羽で極く軽度の増加傾向を認め、1羽に減少傾向をみた。尿蛋白は実験後半に 1羽で卅~卍を認めたが、その他はほとんど+以下であった。血尿はほとんど出現せず、血清クレアチニンの上昇もみられなかった。腎組織像は Fig. 3 のように、ほと

んど異常所見を認めなかった。

3) DKB 100 mg/kg 筋注群

Fig. 1 右端のように、体重は 3羽ともに増加傾向を認めた。尿蛋白は実験後半に 1羽で卅~卍を認めたが、その他は+以下であった。血尿はほとんど出現せず、血清クレアチニンの上昇もみられなかった。腎組織像は Fig. 4 のように、ほとんど異常所見を認めなかった。

実験 2

4) NTL 100 mg/kg 筋注群

Fig. 5 左端のように、体重は 3羽ともに徐々に減少した。尿蛋白は 1羽で時々卅~卍を認めたが、残りの 2羽は+以下であった。血尿は多量の蛋白尿を認めた 1羽で注射開始 3日後より持続的に出現し、時々著明となったが、残りの 2羽はほとんど認めなかった。血清クレアチニンは 3羽ともに 10日後に極く軽度の上昇を認め、2.0~2.2 mg/dl であった。また、NTL の血中濃度も 5, 10 日後と徐々に上昇し、蓄積傾向にあった。腎組織像では、Fig. 6 のように、近位尿細管上皮細胞の空胞化、腫大を認め、ところどころの尿細管腔に硝子様円柱を容れていた。

5) GM 100 mg/kg 筋注群

Fig. 5 中央のように、体重は 3羽ともに急激に減少し、1羽は注射開始 4日後に、残りの 2羽は 7日後に死亡した。蛋白尿は注射開始 3日後より著明となり、血尿

Fig. 1 Body weight, urinalysis and serum creatinine concentration of the first experiment

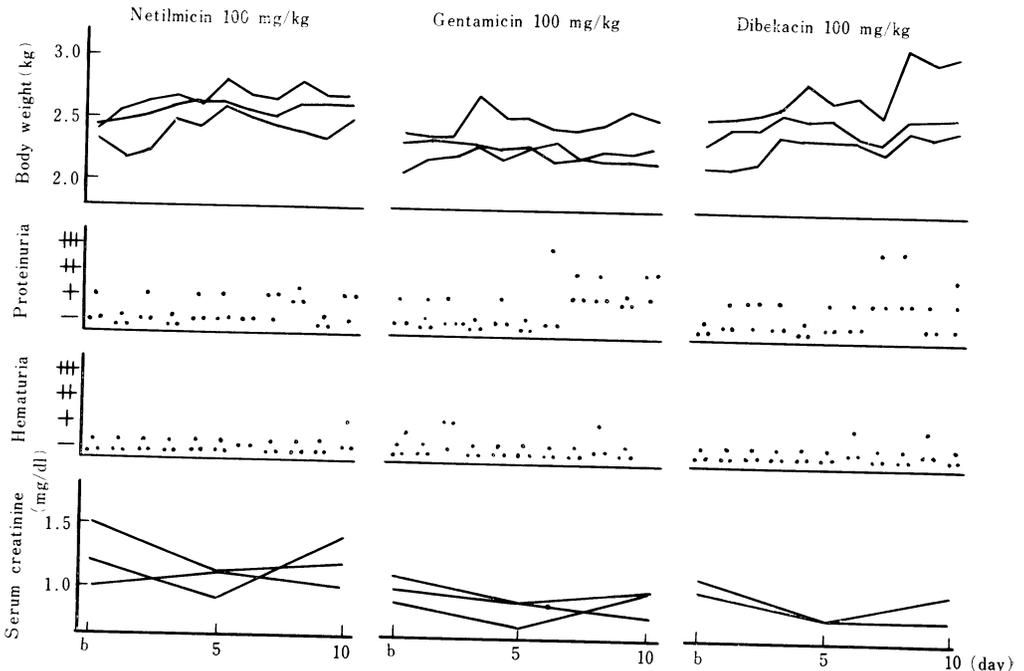


Fig.2 A portion of a kidney from a rabbit with intramuscular netilmicin injection (100 mg/kg/day) for 10 days in the first experiment

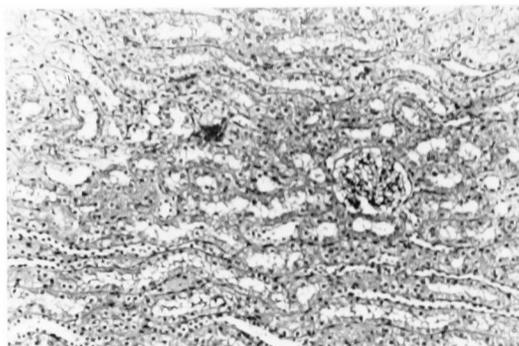
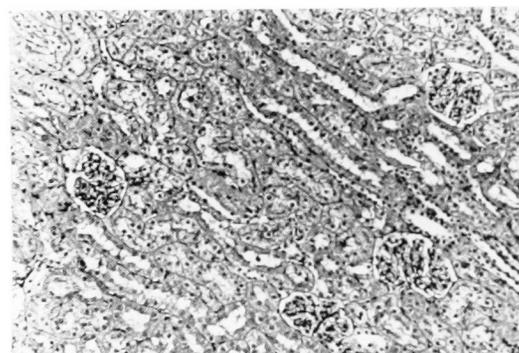


Fig.3 A portion of a kidney from a rabbit with intramuscular gentamicin injection (100 mg/kg/day) for 10 days in the first experiment

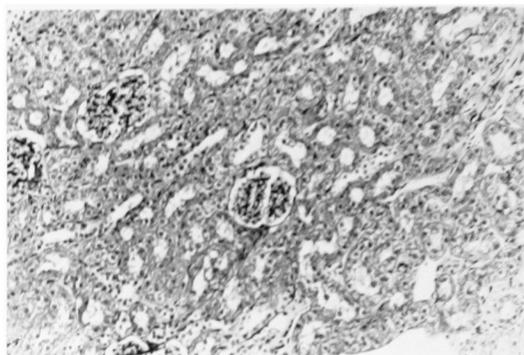


も出現した。血清クレアチンは生き残った2羽で5日後より既に上昇を認め、死亡直前の7日後に採血できた1羽では 15.2 mg/dl に上昇していた。GMの血中蓄積も1羽で著明であった。腎組織像では、Fig.7のように、近位尿細管上皮細胞は壊死に陥り、遠位尿管腔に硝子様円柱や脱落物質を容れていた。

6) DKB 100 mg/kg 筋注群

Fig.5 右端のように、体重は3羽ともに急激に減少し、2羽は注射開始8日後に、1羽は9日後に死亡した。蛋白尿と血尿は実験前半より3羽ともに出現した。血清クレアチンは5日後で上昇傾向を認め、9日後の死亡直前に採血のできた1羽では、12.9 mg/dl と著明な上昇を認めた。DKBの血中濃度も3羽ともに蓄積傾向を認めた。腎組織像では、Fig.8のように、近位尿細管上皮細胞の空胞化、腫大が著明で、ところどころ壊死

Fig.4 A portion of a kidney from a rabbit with intramuscular dibekacin injection (100 mg/kg/day) for 10 days in the first experiment



に陥り、また、遠位尿管腔に硝子様円柱を容れていた。

III. 考 察

私どもは NTL と同じ aminoglycoside 系抗生物質である GM や DKB の腎毒性を比較するために、家兎を用いて実験を行なった。家兎に固型飼料を与え、自由に水を飲ませた最初の実験では、各抗生物質 100 mg/kg という大量を 10 日間連日注射したにもかかわらず、3 群ともに蛋白尿の出現をみただけで、その他の検査成績でほとんど異常を認めなかった。したがって、NTL, GM, DKB の 3 剤の家兎に対する腎毒性の間に明らかな差違を見出せなかった。この成績は、過去に GM, DKB などを用いて行なった実験結果と著しく異っていた。即ち、家兎を用いた過去の実験成績では、GM や DKB 100 mg/kg を 10 日間連日筋注することにより、血清クレアチンは著しく上昇し、多くの家兎は実験途中で死亡した。腎組織像では、近位尿細管上皮細胞の空胞化、腫大、壊死などがみられた⁸⁻⁹⁾。

この実験成績の差違は実験条件の違いによる、即ち、飼料の種類と水の供与の有無にあると考えた。過去における動物実験では、家兎を「おから」で飼育し、水を与えていなかった。このことを確認するために実験2を行なった。

実験2では、家兎を「おから」で飼育し、水を与えなかった他は実験1と条件は同一であった。予想通り、GM と DKB 筋注群では過去の実験と類似した成績が得られた。即ち、両群ともに蛋白尿と血尿が著明で、血清クレアチンが上昇し、GM や DKB の血中蓄積を認め、すべての家兎が実験途中で死亡した。また、腎組織像では近位尿細管上皮細胞の空胞化、腫大、壊死がみら

Fig. 5 Body weight, urinalysis, serum creatinine concentration and serum level of three aminoglycosides in the second experiment

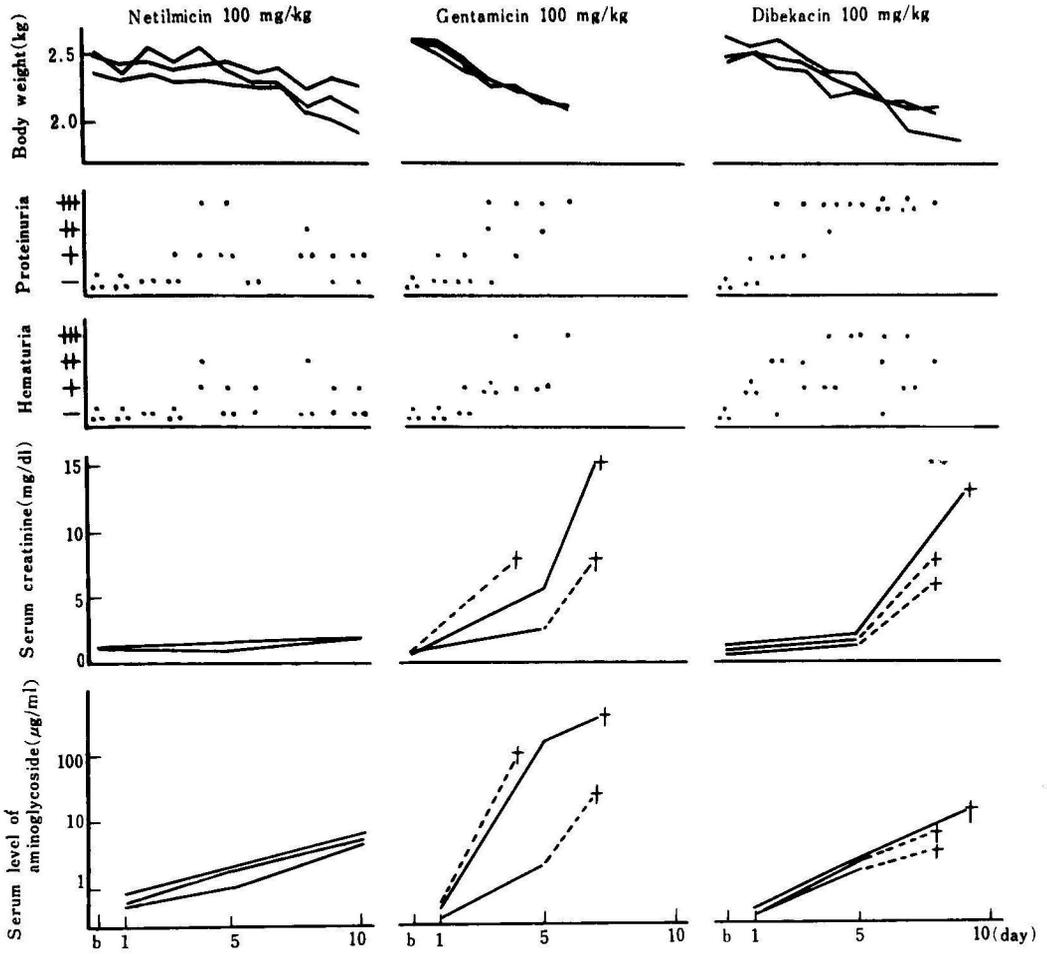


Fig. 6 A portion of a kidney from a rabbit with intramuscular netilmicin injection (100 mg/kg/day) for 10 days in the second experiment

Fig. 7 A portion of a kidney from a rabbit with intramuscular gentamicin injection (100 mg/kg/day) for 10 days in the second experiment

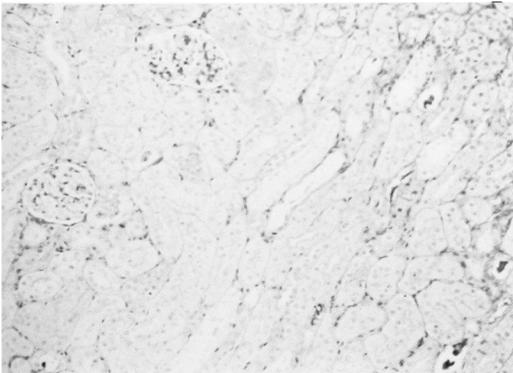


Fig. 8 A portion of a kidney from a rabbit with intramuscular dibekacin injection (100 mg/kg/day) for 10 days in the second experiment



れた。それに対して、NTL筋注群では、注射開始10日後でも血清クレアチニンは極く軽度にしか上昇せず、NTLの血中蓄積もわずかであった。腎組織像でも、近位尿細管上皮細胞の空胞化、腫大を認めたが、壊死をみなかった。

このようにして、実験1ではNTL, GM, DKBの家兎に対する腎毒性の差違は明らかでなかったが、実験2ではその差違が歴然と現われ、NTLの腎毒性はGMやDKBに比べて明らかに低かった。

実験1と2の結果の差違の原因は家兎の飼料と飲水量にあることは明らかであるが、その主因は水にあるものと思われる。因みに、実験1では、1日約200 mlの水が与えられ(水分摂取量は家兎によって異ったが)、実験2では、「おから」の含水量は概算によれば、1日100 ml以下であった。また、実験1, 2ともに、家兎が実験途中で死亡しなかったNTL筋注群の1日平均尿量は155 mlと124 mlで、実験2の尿量が約30 ml少なく、その差は水分摂取量によるものと思われた。即ち、水分

の制限により尿量は減少し、尿中の抗生物質濃度が濃縮されて高まり、実験2で腎尿管障害が強まったと推定される。

文 献

- 1) BOWMAN, R. L.; F. J. SILVERBLATT & G. J. KALOYANIDES: Comparison of the nephrotoxicity of netilmicin and gentamicin in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 474~478, 1977
- 2) IGARASHI, M.; J. K. LEVY & J. JERGER: Comparative toxicity of netilmicin and gentamicin in squirrel monkeys. *J. Infect. Dis.* 137: 476~480, 1978
- 3) LUFT, F. C.; R. BLOCH, R. S. SLOAN, M. N. YUM, R. COSTELLO & D. R. MAXWELL: Comparative nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics in rats. *J. Infect. Dis.* 138: 541~545, 1978
- 4) LUFT, F. C.: Netilmicin: A review of toxicity in laboratory animals. *J. Int. Med. Res.* 6: 286~299, 1978
- 5) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Netilmicin 1979, 東京
- 6) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 和田十次, 下条文武, 木下康民, 関根 理, 薄田芳丸: Dideoxykanamycin Bの基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22: 804~809, 1974
- 7) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守登, 土谷知子, 和田十次, 下条文武, 木下康民: Tobramycinの基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 23: 934~945, 1975
- 8) 武田 元, 川島士郎, 和田十次, 庭山昌俊, 岩永守登, 蒲沢知子, 木下康民, 山作房之輔, 鈴木康稔: KW-1062の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 25: 1943~1951, 1977
- 9) 武田 元, 庭山昌俊, 岩永守登, 蒲沢知子, 田中容, 木下康民, 川島士郎, 高頭正長: Sisomicinの基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 26(S-3): 107~112, 1978

COMPARATIVE NEPHROTOXICITY OF NETILMICIN, GENTAMICIN AND DIBEKACIN IN RABBITS

HAZIMU TAKEDA, YO TANAKA, KOICHI WADA,

TAKAO MORIMOTO and MASAOKI ARAKAWA

Department of Medicine (II), Niigata University, School of Medicine

The nephrotoxicity of netilmicin in rabbits was examined, comparing with that of gentamicin and dibekacin. In the first experiment, the rabbits were placed in individual cages, permitted free access to tap water and pellet food for rabbit. Each of three aminoglycosides was given intramuscularly to three rabbits at a dose of 100 mg/kg/day for 10 days. These three drugs did not cause marked proteinuria, hematuria, increase in serum creatinine and proximal tubular damage in light microscopy. In the second experiment, the rabbits were given only "okara" without water. The abnormality in urinalysis, serum creatinine and proximal tubules was more remarkable in the second experiment than in the first experiment. However, the netilmicin-injected group revealed significantly less nephrotoxicity than the other groups.