

# Netilmicin と Dibekacin のラットにおける 腎毒性の機能学的検討

田 和 理 市・廣 瀬 信 吾  
京都薬科大学薬品分析学 I 教室

(昭和 62 年 10 月 15 日 受付)

アミノ配糖体系抗生物質の netilmicin (NTL) と dibekacin (DKB) のラットへの投与時における腎毒性について機能学的に検討した。両剤とも、30 mg/kg, 90 mg/kg および 120 mg/kg を、同一条件下で SD ラット(雌)に 21 日間連続筋肉内に投与した結果、以下の成績を得た。

1. 一般観察では、NTL 群のすべての投与量および DKB 群の 30 mg/kg 投与量において、無処置対照群との相違は認めなかった。DKB 群の 90 mg/kg, 120 mg/kg 投与量においては、体重減少、摂水量の増加、摂餌量の減少、脱毛および死亡例を認めた。

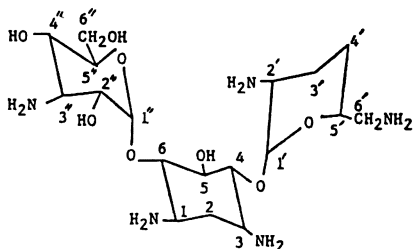
2. 腎機能検査では、NTL 群の 90 mg/kg, 120 mg/kg 投与量および DKB 群の 30 mg/kg, 90 mg/kg, 120 mg/kg 投与量において、両剤とも無処置対照群と比較して尿 NAG, 尿  $\gamma$ -GTP, 尿蛋白の排泄量を認めたが、DKB 群よりも NTL 群の方が全般に低い値を示した。尿リゾチーム (LZM) の排泄量は、30 mg/kg 投与量では両剤間に有意差を認めなかったが、90 mg/kg, 120 mg/kg 投与量では NTL 群の方が DKB 群よりも高値を示した。一方、血清 BUN および血清クレアチニンは、30 mg/kg 投与量では両剤間に有意な差を認めなかったが、DKB 群の 90 mg/kg, 120 mg/kg 投与量では異常な増加を認めた。しかし、同量の NTL 群では無処置対照群と比較してその変動値に差は認められなかった。

以上の結果より、NTL の腎毒性は、DKB よりも弱い可能性が示唆された。

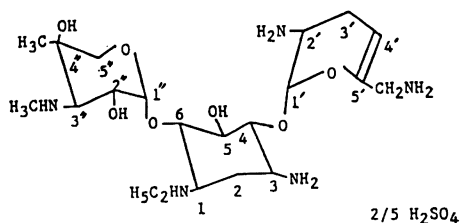
Netilmicin (NTL) はアメリカ・シェーリング社で開発されたアミノ配糖体系抗生物質で、放線菌の一種 *Micromonospora inyoensis* の培養によって得られる sisomicin の 1 位のアミノ基をエチル化して得られるもので、広域の抗菌スペクトルと強い殺菌作用を有し、gentamicin 耐性株の一部に対しても感受性を示す。一方、dibekacin (DKB) は、不活化機構の考察をもとに *Streptomyces kanamyceticus* の産生する抗生物質 kanamycin B を化学的に修飾して、3' 位、4' 位の水酸基を水素に置換して得られるもので、緑膿菌および多剤耐性菌に有効であるといわれている。両剤の構造式を下記に示す (Fig. 1)。

アミノ配糖体系抗生物質の腎毒性・耳毒性についてはよく知られており、数多くの報告がある<sup>1-4)</sup>。従来よりわれわれは、治療の際に、本系の薬剤を有効に使用するうえで必要とされている血中濃度モニタリング法の開発を行ってきた<sup>5,6)</sup>。今回、現在最も多く使用されている NTL と DKB について、同一条件下における SD 系ラットを用いた腎機能検査を行ない、両剤の腎毒性を検討したので報告する。

DKB



NTL



2/5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Fig. 1. Chemical structure of DKB and NTL

## I. 実験材料ならびに実験方法

## 1. 薬剤

Netilmicin (NTL) は、注射用硫酸ネチルマイシン (100 mg 力価/2 ml, エッセクス日本株式会社) を用いた。

Dibekacin (DKB) は、注射用硫酸ジベカシン (100 mg 力価/1 バイアル, 明治製薬株式会社) を注射用生理食塩液に溶解して用いた。

## 2. 使用動物

生後7週齢 (平均体重 200 g) の SD 系 SPF 雄ラット (静岡県実験動物農業協同組合) 224 匹を実験に供した。動物は、室温  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度約 60% の飼育室でケージに入れて飼育した。固形飼料 (オリエンタル酵母株式会社) と水は自由に与えた。

## 3. 実験群および薬剤投与方法

両剤について、7日間、14日間および21日間の投与

試験と21日間投与終了後8日間の回復試験を行なった。無処置対照群は生理食塩液を投与した。いずれの薬剤も1日1回、大腿外側部の筋肉内に注射した。投与群構成を Table 1 に示す。

## 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、体重は投与後7, 14, 21, 28日目の屠殺前に測定した。

## (2) 腎機能検査

各群とも投与後3日目までは毎日、その後は投与後7日目ごとに採尿用ケージにより24時間尿を採取し、尿量、蛋白 (ピロガロールレッド法; 和光純薬工業株式会社), リゾチーム (LZM; lyso-plate 法; カイノス株式会社),  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP;  $\gamma$ -グルタミル-p-N-エチル-N-ヒドロキシエチルアミノ

Table 1. Schedule of study, and summary of body weight, urine volume and mortality in rats treated with NTL or DKB<sup>a</sup>

Drug	Dose (mg/kg per day)	Days	No. of rats	Body wt. (g)	Urine vol. (ml/24 h)	Mortality (day)
Control	saline	7	12	232±20	16.3±5.5	0
		14	12	305±3	4.5±1.3	
		21	12	300±26	7.2±1.8	
		recovery (28)	12	362±17	6.3±2.2	
NTL	30	7	12	239±21	9.8±4.5	0
		14	12	299±10	7.5±1.0	
		21	12	325±16	7.9±1.0	
		recovery (28)	12	345±14	9.2±2.0	
NTL	90	7	5	258±4	22.4	0
		14	5	270±12	10.4	
		21	5	287±10	7.6	
		recovery (28)	5	322±33	9.0	
NTL	120	7	5	266±15	24.0	1/5 (21)
		14	5	278±21	10.0	
		21	5	292±10	12.0	
		recovery (28)	5	319±26	9.5	
DKB	30	7	12	243±6	8.8±1.8	0
		14	12	275±33	7.9±3.2	
		21	12	292±25	13.0±10.5	
		recovery (28)	12	330±5	11.3±6.5	
DKB	90	7	5	248±4	13.0	1/5 (11)
		14	5	232±6	71.0	
		21	5	270±35	30.0	
		recovery (28)	5	284±14	12.5	
DKB	120	7	5	240±7	70.0	4/5 (9)
		14	5	220±11	25.0	1/5 (10)
		21	5	279±10	29.0	1/5 (21)
		recovery (28)	5	—	—	

a: data expressed as mean±S.D.

アミド法；和光純薬工業株式会社），N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ（NAG；MCP-NAG法；塩野義製薬株式会社）を検査した。

また、各群とも最終投与後24時間を経過した屠殺時にエーテル麻酔下で心臓穿刺により採血し、BUN（ウレアーゼ・インドフェノール法；栄研化学株式会社）、クレアチニン（アルカリピクリン酸法；栄研化学株式会社）を測定した。

## II. 実験成績

### 1. 一般観察

NTL群は、いずれの投与量においても無処置対照群と比較して外観上相違は認められず、体重も7, 14, 21および28日と日数比例的に増大した。尿量は、90, 120 mg/kg投与量において、いずれも7日目にやや多尿を認めた。また、いずれの投与量においても腎毒性によると思われる死亡例はなく、ただ、120 mg/kg投与量において、21日目に神経筋遮断作用による呼吸抑制が原因

とされる死亡を1例認めた<sup>7)</sup>。

DKB群においては、とくに90, 120 mg/kg投与量において体重の増加抑制あるいは減少、摂水量の増加、摂餌量の減少および脱毛が目立った。また、死亡例も90 mg/kg投与量に対して11日目に1例、120 mg/kg投与量に対して9日目に4例、10日目に1例、21日目に1例を認めた（Table 1）。

### 2. 腎機能検査

尿NAG：30 mg/kg投与量においては、両剤とも2日目以降に尿中排泄量の増加を示し、無処置対照群との有意な差が認められた。DKB群は全般的に高値を示し、とくに7, 14, 28日目にNTL群との有意差を認めた（Table 2-1, Fig. 2）。90 mg/kg投与量においては、DKB群は8日目で最高値2, 161 U/24hを示したが、NTL群はDKB群よりも約7日間遅れた14日目にほぼ同じ最高値2, 083 U/24hに達するのが認められた。両群とも最高値を示した後は、急速にその排

Table 2-1. Renal function in rats treated with NTL (30 mg/kg) or DKB (30 mg/kg)<sup>a</sup>

Drug	Dose (mg/kg per day)	Days	Urine NAG (U/24 h)	Urine LZM (μg/24 h)	Urine protein (mg/24 h)	Urine γ-GTP (U/24 h)
Control	saline	0	0.041±0.018	0	7.3±3.7	1.7±0.9
		1	0.117±0.034	0	11.3±2.8	1.8±0.1
		2	0.073±0.012	0	6.1±0.6	1.0±0.3
		3	0.056±0.019	0	4.8±2.3	1.0±0.3
		7	0.114±0.015	0	7.6±4.0	—
		14	0.129±0.027	0	12.5±1.7	1.8±0.4
		21	0.163±0.062	0	11.3±4.5	2.2±0.7
		recovery (28)	0.076±0.005	0	13.8±1.6	2.5±0.7
NTL	30	0	0.041±0.018	0	7.3±3.7	1.7±0.9
		1	0.183±0.058	0	10.3±2.9	2.1±0.4
		2	0.200±0.078 <sup>b</sup>	0	8.1±1.2	1.7±0 <sup>b</sup>
		3	0.202±0.040 <sup>b</sup>	0	9.7±1.3 <sup>b</sup>	1.7±0.1 <sup>b</sup>
		7	0.208±0.037 <sup>b</sup>	37.8±7.9 <sup>b</sup>	10.9±2.1	3.5±0.2 <sup>b,d</sup>
		14	0.401±0.094 <sup>b</sup>	96.3±10.6 <sup>b</sup>	16.7±2.8 <sup>b</sup>	3.0±0 <sup>b</sup>
		21	0.604±0.081 <sup>b</sup>	126.4±14.6 <sup>b</sup>	12.8±2.2	2.8±0.3
		recovery (28)	0.390±0.029 <sup>b</sup>	71.5±14.3 <sup>b,d</sup>	13.3±2.1	3.7±0.8
DKB	30	0	0.041±0.018	0	7.3±3.7	1.7±0.9
		1	0.200±0.063	0	15.2±4.5	2.2±0.6
		2	0.209±0.063 <sup>b</sup>	0	9.9±1.0 <sup>b</sup>	1.9±0.4 <sup>b</sup>
		3	0.218±0.049 <sup>b</sup>	0	9.3±0.8 <sup>b</sup>	2.0±0.3 <sup>b</sup>
		7	0.297±0.011 <sup>b,c</sup>	52.0±3.2 <sup>b,c</sup>	14.5±1.1 <sup>b</sup>	2.9±0.4 <sup>b</sup>
		14	0.622±0.005 <sup>b,c</sup>	79.4±8.9 <sup>b</sup>	23.1±3.1 <sup>b,c</sup>	3.6±0.5 <sup>b,c</sup>
		21	0.683±0.049 <sup>b</sup>	180.0±78.1 <sup>b</sup>	14.0±1.9	4.0±0.8 <sup>b,c</sup>
		recovery (28)	0.306±0.020 <sup>b,c</sup>	0	19.4±3.9	5.3±1.9

a : data expressed as mean±S.D.

b : significantly different from control value (p<0.05).

c : significantly different from NTL value (p<0.05).

d : significant different from DKB value (p<0.05).

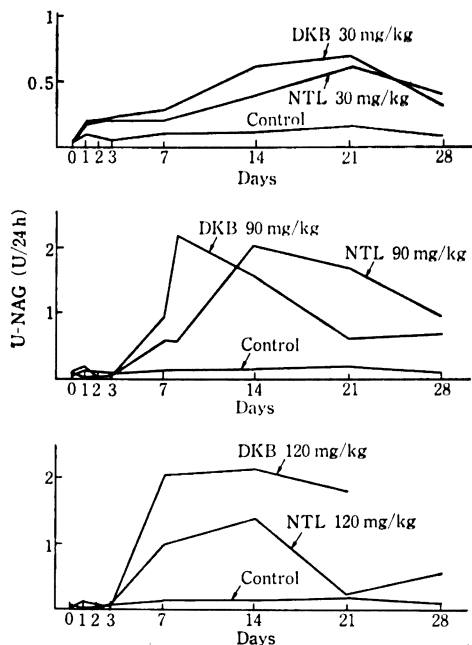


Fig. 2. Urinary NAG excretion in rats treated with NTL or DKB

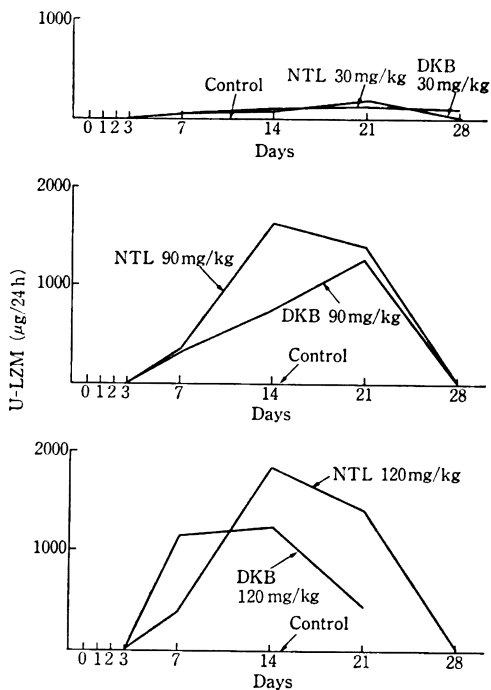


Fig. 3. Urinary LZM concentration in rats treated with NTL or DKB

泄量の減少を示した (Table 2-2)。NTL 群の 120 mg/kg 投与量においては、14 日目において最高値 1.391 U/24 h を示したが、90 mg/kg 投与量の場合よりも低値を示した。DKB 群の 120 mg/kg 投与量においては、7 日目から 21 日目まで 2.027 U/24 h~1.784 U/24 h と高値を維持した後に急速な尿中排泄量の減少を示した (Table 2-3)。

尿 LZM : 30 mg/kg 投与量においては、7 日目以降に NTL 群で  $37.8 \pm 7.9 \sim 126.4 \pm 14.6 \mu\text{g}/24\text{h}$ , DKB 群で  $52.0 \pm 3.2 \sim 180.0 \pm 78.1 \mu\text{g}/24\text{h}$  と無処置対照群との有意差を認めた。両剤間の有意差は、7 日目では DKB 群に、28 日目では NTL 群に認められた (Table 2-1, Fig. 3)。しかし、90 mg/kg, 120 mg/kg 投与量においては、とくに NTL 群において 14 日目で 1,616.2  $\mu\text{g}/24\text{h}$ , 1,822.0  $\mu\text{g}/24\text{h}$  とそれぞれ高値となり、尿中排泄量の顕著な増大が認められた (Table 2-2, Table 2-3)。

尿  $\gamma$ -GTP : 30 mg/kg 投与量では、NTL 群は 2,3 日目でも無処置対照群との有意差を示し、とくに 7 日目では DKB 群よりも高値を示し、その後緩慢に減少した

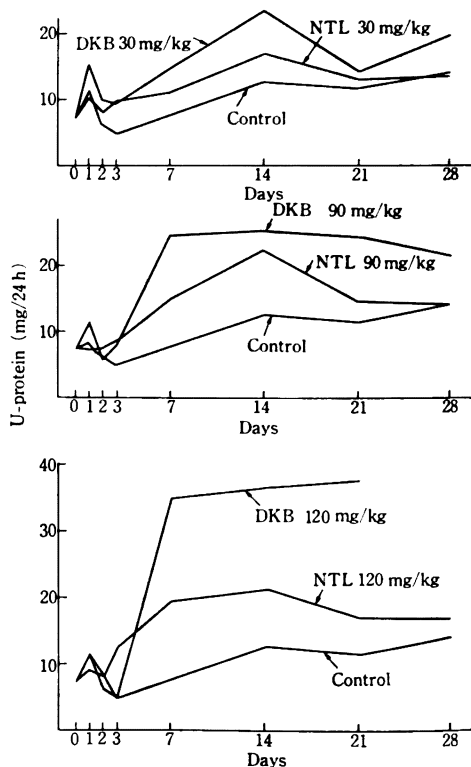


Fig. 4. Urinary protein concentration in rats treated with NTL or DKB

(Table 2-1, Fig. 4)。いっぽう、DKB 群では、2日目以後無処置対照群との有意な排泄量増加を示し、14, 21日目において NTL 群よりも高値が認められた (Table 2-1)。NTL 群の 90, 120 mg/kg 投与量においても、7日目で一過性の高値を示した後、緩やかな排泄量の減少が認められた。一方、DKB 群の 90 mg/kg 投与量では、14日目に非常な高値 13.5 U/24 h を示したのち、急速な排泄量の減少を示した。DKB 群の 120 mg/kg 投与量においては、21日目で最高値 10.9 U/24 h を示したのち同様に減少した (Table 2-2, Table 2-3)。

尿蛋白: 30 mg/kg 投与量においては、NTL, DKB 両群ともに投与開始後7日目から増加しはじめ、14日目でそれぞれ最高値を認めた。しかし、NTL 群の最高値は無処置対照群の値  $12.5 \pm 1.7$  mg/24 h と比較してもその差は小さく、一般的に尿中排泄量が少なかった。DKB 群ではその最高値において無処置対照群の約2倍の排泄量を示し、NTL 群との有意な差が認められた (Table 2-1, Fig. 5)。また、NTL 群は、90, 120 mg/kg

と投与量が増大しても、それぞれ 7.3~22.4 mg/24 h, 7.5~21.1 mg/24 h とその尿中排泄量に大きな違いを示さなかったが、同量の DKB 群においてはその最高値において 25.1 mg/24 h, 37.3 mg/24 h と、用量相関的な高値を示し、無処置対照群と比べてもそれぞれ約2~3倍の排泄量増加が認められた (Table 2-2, Table 2-3)。

血清 BUN: 30 mg/kg 投与量においては、両剤間に有意な差は認めなかった。90, 120 mg/kg 投与量においては、NTL 群は無処置対照群と比較しても、その変動値にはほとんど差を認めなかった。しかし、DKB 群においては、90 mg/kg 投与量で7日目以後に無処置対照群の約2倍の変動値を、また 120 mg/kg 投与量では、7日目において  $181.9 \pm 81.9$  mg/dl と異常な増加を示し、14日目以後も無処置対照群の約2~2.5倍の値を示した (Table 3, Fig. 6)。

血清クレアチニン: 30 mg/kg 投与量においては、21日目を除いて両剤間に有意差は認めなかった。NTL 群の 90, 120 mg/kg 投与量においては、いずれの場合も無

Table 2-2. Renal function in rats treated with NTL (90 mg/kg) or DKB (90 mg/kg)\*

Drug	Dose (mg/kg per day)	Days	Urine NAG (U/24 h)	Urine LZM ( $\mu$ g/24 h)	Urine protein (mg/24 h)	Urine $\gamma$ -GTP (U/24 h)
Control	saline	0	0.041 $\pm$ 0.018	0	7.3 $\pm$ 3.7	1.7 $\pm$ 0.9
		1	0.117 $\pm$ 0.034	0	11.3 $\pm$ 2.8	1.8 $\pm$ 0.1
		2	0.073 $\pm$ 0.012	0	6.1 $\pm$ 0.6	1.0 $\pm$ 0.3
		3	0.056 $\pm$ 0.019	0	4.8 $\pm$ 2.3	1.0 $\pm$ 0.3
		7	0.114 $\pm$ 0.015	0	7.6 $\pm$ 4.0	—
		14	0.129 $\pm$ 0.027	0	12.5 $\pm$ 1.7	1.8 $\pm$ 0.4
		21	0.163 $\pm$ 0.062	0	11.3 $\pm$ 4.5	2.2 $\pm$ 0.7
		recovery (28)	0.076 $\pm$ 0.005	0	13.8 $\pm$ 1.6	2.5 $\pm$ 0.7
NTL	90	0	0.115	0	7.6	2.2
		1	0.019	0	7.3	1.4
		2	0.029	0	7.9	1.3
		3	0.044	0	8.5	1.1
		7	0.582	346.1	14.9	6.6
		(8)	(0.569)	—	—	—
		14	2.083	1,616.2	22.4	4.2
		21	1.662	1,375.4	14.4	3.4
recovery (28)	0.938	0	13.9	3.9		
DKB	90	0	0.093	0	7.4	2.0
		1	0.013	0	8.4	1.7
		2	0.012	0	5.8	1.4
		3	0.018	0	7.8	1.7
		7	0.937	320.1	24.5	4.9
		(8)	(2.161)	—	—	—
		14	1.541	738.4	25.1	13.5
		21	0.597	1,251.1	24.2	9.0
recovery (28)	0.666	0	21.3	5.3		

a: data of control expressed as mean $\pm$ S.D.

Table 2-3. Renal function in rats treated with NTL (120 mg/kg) or DKB (120 mg/kg)<sup>a</sup>

Drug	Dose (mg/kg per day)	Days	Urine NAG (U/24 h)	Urine LZM ( $\mu$ g/24 h)	Urine protein (mg/24 h)	Urine $\gamma$ -GTP (U/24 h)
Control	saline	0	0.041 $\pm$ 0.018	0	7.3 $\pm$ 3.7	1.7 $\pm$ 0.9
		1	0.117 $\pm$ 0.034	0	11.3 $\pm$ 2.8	1.8 $\pm$ 0.1
		2	0.073 $\pm$ 0.012	0	6.1 $\pm$ 0.6	1.0 $\pm$ 0.3
		3	0.056 $\pm$ 0.019	0	4.8 $\pm$ 2.3	1.0 $\pm$ 0.3
		7	0.114 $\pm$ 0.015	0	7.6 $\pm$ 4.0	—
		14	0.129 $\pm$ 0.027	0	12.5 $\pm$ 1.7	1.8 $\pm$ 0.4
		21	0.163 $\pm$ 0.062	0	11.3 $\pm$ 4.5	2.2 $\pm$ 0.7
		recovery (28)	0.076 $\pm$ 0.005	0	13.8 $\pm$ 1.6	2.5 $\pm$ 0.7
NTL	120	0	0.054	0	7.5	2.1
		1	0.022	0	9.1	1.7
		2	0.033	0	7.9	1.2
		3	0.062	0	12.3	1.5
		7	0.979	391.0	19.4	7.2
		14	1.391	1,822.0	21.1	3.6
		21	0.220	1,390.4	16.8	5.1
		recovery (28)	0.532	0	16.6	3.8
DKB	120	0	0.072	0	7.7	2.0
		1	0.012	0	11.5	2.1
		2	0.018	0	8.4	1.9
		3	0.009	0	4.7	0.8
		7	2.027	1,137.4	34.8	4.4
		14	2.123	1,222.5	36.3	8.0
		21	1.784	423.4	37.3	10.9
		recovery (28)	—	—	—	—

a: data of control expressed as mean $\pm$ S.D.

処置対照群との差は認められなかった。DKB 群においては、90 mg/kg 投与量では無処置対照群の約2倍、120 mg/kg 投与量では、7日目で異常な変動値 4.24 $\pm$ 2.89 mg/dl を示した。14日目、21日目においては無処置対照群の約2倍の値を示した (Table 3, Fig. 7)。

### III. 考 察

尿 NAG は、NTL, DKB 投与群のいずれにおいても7日目以降に無処置対照群と比較して著明な排泄量増加を認めた。このことは両剤の投与後、比較的早期から腎尿管障害が生じることを鋭敏に示している。90 mg/kg 投与量において NTL 群の方が、DKB 群よりも遅れて尿中排泄量の最高値を示したこと、および DKB 群の120 mg/kg 投与量において極めて顕著な排泄量増加を認めたことは、腎尿管の上皮細胞に与える障害においては、NTL よりも DKB の方が強い可能性を示唆する。また両剤の90, 120 mg/kg 投与量において、いずれもその最高値を示した後、投与継続中にも拘らず急速に排泄量の減少を示したことは、腎病変部位がすでに固定化されて修復がされないことによるものか、ネフロン

による NAG 絶対量の減少によるものか、あるいは腎病変部位の修復による再生上皮の抵抗性獲得によるものいずれかと考えられる<sup>9)</sup>。

尿 LZM は近位尿管における再吸収機構の障害により著明な増加を示すとされている<sup>9)</sup>。90 mg/kg, 120 mg/kg 投与量において、NTL 群の方が DKB 群よりもその排泄量が著明に増大するのを認めたことから、NTL による近位尿管の低分子蛋白に対する再吸収機構障害が強く示唆された。しかし糸球体障害も生じている場合には糸球体性蛋白尿との合併した形となるため、尿中への低分子蛋白の排泄がそれ程著明に増大しないという報告もある<sup>9)</sup>。したがって DKB 群に尿管の再吸収機構障害が生じていないとは断定できない。NTL の方が、より近位尿管障害を主徴とするアミノ配糖体系抗生剤といった方がよいのかもわからないが、更に詳細に検討しなければならない<sup>10)</sup>。

尿  $\gamma$ -GTP は、近位尿管刷子縁膜に高濃度に存在し、急性腎不全の利尿期に最も多く排泄されるといわれている<sup>11)</sup>。NTL 群はいずれの投与量においても、尿量

の高値をみた7日目あるいは14日目で一過性の排泄量増加を示した後、緩慢な減少を示した。DKB群も90 mg/kg 投与量では14日目、120 mg/kg 投与量では21日目と、やはり尿量の最も多い日に排泄量の増加を示した。しかしNTL群と比較して、DKBのより強い近位尿管障害の可能性が示唆された。また、尿NAGと尿 $\gamma$ -GTPとの間には正の相関があるといわれているが<sup>13)</sup>、

NTL群における尿NAGと尿 $\gamma$ -GTPとの排泄量および日数的な排泄量パターンの明らかな相違は、NAGは近位尿管ライソゾームに、いっぽう $\gamma$ -GTPは細胞膜と、それぞれの異なった局在部位に起因するものとも考えられる<sup>13,14)</sup>。

血清BUNおよび血清クレアチニンは、NTL群において30, 90, 120 mg/kg のいずれの投与量においても正

Table 3. BUN and serum creatinine of rats treated with NTL and DKB\*

Drug	Dose (mg/kg per day)	Days	Serum BUN (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)
Control	saline	0	20.1±2.4	0.67±0.07
		7	19.0±3.4	0.51±0.05
		14	19.8±2.0	0.57±0.07
		21	18.9±1.5	0.39±0.03
		recovery (28)	22.6±2.9	0.53±0.07
NTL	30	0	20.1±2.4	0.67±0.07
		7	22.1±3.2	0.66±0.09 <sup>b</sup>
		14	21.8±1.1	0.67±0.14
		21	25.5±4.3	0.48±0.06 <sup>b</sup>
		recovery (28)	25.5±4.1	0.61±0.07
NTL	90	0	20.1±2.4	0.67±0.07
		7	19.1±4.4	0.54±0.04
		14	20.2±2.9	0.35±0.14 <sup>b</sup>
		21	24.0±2.7 <sup>b</sup>	0.79±0.12 <sup>b</sup>
		recovery (28)	29.0±3.2 <sup>b</sup>	1.09±0.06 <sup>b</sup>
NTL	120	0	20.1±2.4	0.67±0.07
		7	20.5±6.6	0.51±0.16
		14	16.8±2.3	0.46±0.17
		21	22.4±1.5 <sup>b</sup>	0.82±0.07 <sup>b</sup>
		recovery (28)	23.9±0.7	0.96±0.13 <sup>b</sup>
DKB	30	0	20.1±2.4	0.67±0.07
		7	23.2±2.1 <sup>b</sup>	0.58±0.06
		14	24.0±3.4	0.78±0.09 <sup>b</sup>
		21	28.6±4.7 <sup>b</sup>	0.55±0.10 <sup>b,c</sup>
		recovery (28)	27.9±5.3 <sup>b</sup>	0.61±0.09
DKB	90	0	20.1±2.4	0.67±0.07
		7	40.4±19.8 <sup>c</sup>	0.99±0.39 <sup>c</sup>
		14	33.9±8.4 <sup>b,c</sup>	0.75±0.36 <sup>c</sup>
		21	36.4±9.6 <sup>b,c</sup>	1.07±0.21 <sup>b,c</sup>
		recovery (28)	26.3±2.5	1.13±0.16 <sup>b</sup>
DKB	120	0	20.1±2.4	0.67±0.07
		7	181.9±81.9 <sup>b,c</sup>	4.24±2.89 <sup>b,c</sup>
		14	49.4±17.1 <sup>b,c</sup>	0.94±0.40 <sup>c</sup>
		21	48.1±22.1 <sup>b,c</sup>	1.22±0.38 <sup>b,c</sup>
		recovery (28)	—	—

a: data expressed as mean±S.D.

b: significantly different from control value ( $p<0.05$ ).

c: significantly different from NTL value ( $p<0.05$ ).

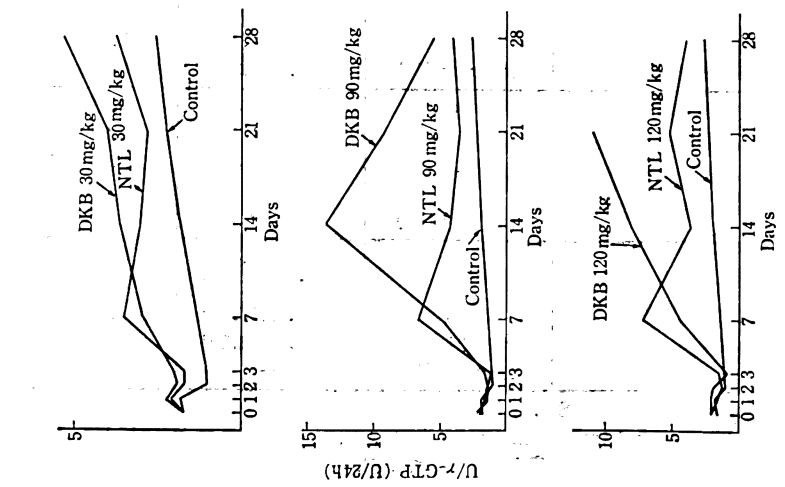


Fig. 5. Urinary  $\gamma$ -GTP excretion in rats treated with NTL or DKB

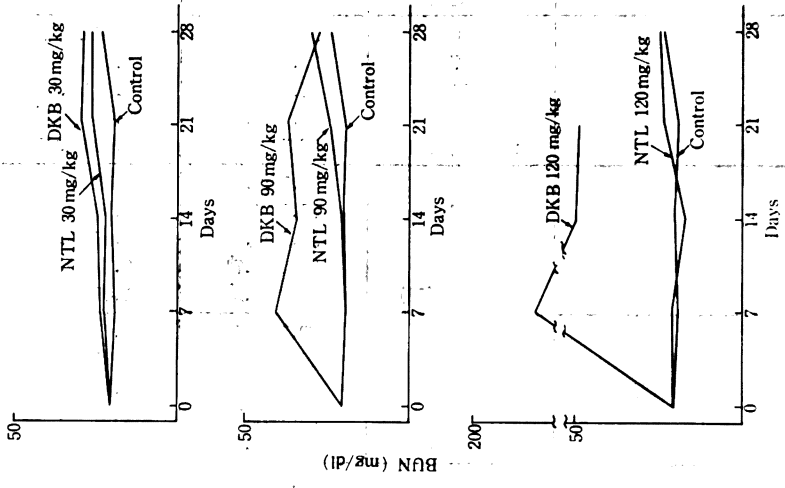


Fig. 6. BUN concentration in rats treated with NTL or DKB

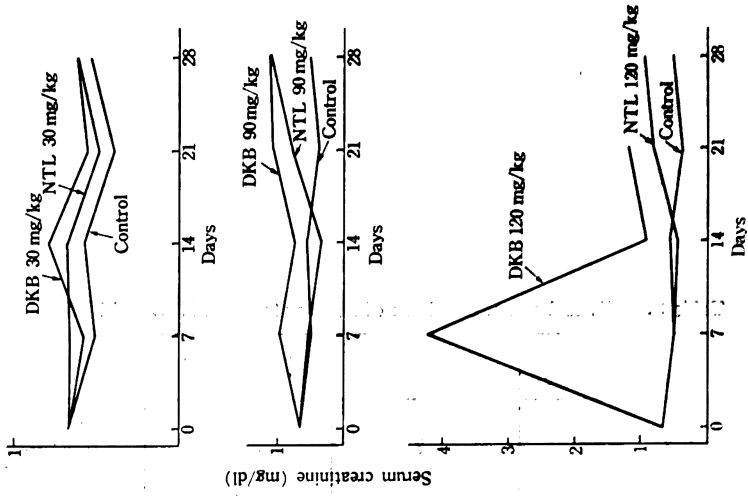


Fig. 7. Serum creatinine concentration in rats treated with NTL or DKB



常範囲内の変動を示した。DKB 群においては、7日目で尿蛋白の顕著な排泄量増加とともに、血清 BUN および血清クレアチニンの正常範囲を超える変動値を認めたことは、糸球体障害から腎不全への進行が推察された<sup>15)</sup>。とくに DKB 群の 120 mg/kg 投与量において、7日目で血清 BUN、血清クレアチニンとも一過性の著明な上昇を示し、その数日後に4匹の死亡例をみたことは、中毒死寸前においてこれらの値が著明に変動するという原の報告とも一致する<sup>16)</sup>。

以上、NTL および DKB 各投与群に対して尿 NAG、尿 LZM、尿  $\gamma$ -GTP、尿蛋白、血清 BUN および血清クレアチニンについての腎機能検査を行なった結果、一部 NTL 投与群の方に明らかな尿管の再吸収障害の強さを示唆する成績を得たが、全般的にみて DKB 投与群の方が NTL 投与群よりも尿管障害の出現が早く、またその程度もより強いことを示す成績が多く得られた。

(謝辞) 本実験の一部に御協力頂いた、所司原真由美氏ならびに吉田 修氏に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 上田 泰編：アミノ配糖体薬，4b. 腎毒性（斎藤 篤，山路武久），109～122 頁，4c. 耳毒性（秋吉 正豊），123～145 頁，南江堂，1985
- 2) WHELTON, A.: Therapeutic initiatives for the avoidance of aminoglycoside toxicity. *J. Clin. Pharmacol.* 25: 67～81, 1985
- 3) PORTER, G. A., BENNETT, W. M. and GILBERT, D. N.: Unraveling aminoglycoside nephrotoxicity using animal models. *J. Clin. Pharmacol.* 23: 445～452, 1983
- 4) LUFT, F. C., BLOCH, R., SLOAN, R. S., YUM, M. N., COSTELLO, R. and MAXWELL, D. R.: Comparative nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics in rats. *J. Infect. Dis.* 138: 541～545, 1978
- 5) KOSHIDE, K., TAWA, R., HIROSE, S. and FUJIMOTO, T.: Liquid-chromatographic determination of sisomicin in plasma, with fluorometric pre-column derivatization. *Clin. Chem.* 31: 1921～1922, 1985
- 6) 越出邦和，藤本 尚，松永浩和，田和理市，広瀬 信吾：カラムスイッチング法・高速液体クロマトグラフィーによる Ultraviolet ラベル化アミノ配糖体系抗生物質の測定。薬学雑誌 106: 574～577, 1986
- 7) IGARASHI, M., LEVY, J. K. and JERGER, J.: Comparative toxicity of netilmicin and gentamicin in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J. Infect. Dis.* 137: 476～480, 1978
- 8) 浅見 直： $\beta$ -D-N-Acetylglucosaminidase の諸性質と小児腎疾患における臨床的意義。日腎誌 22: 117～135, 1977
- 9) 柴崎敏昭：リゾチーム。臨床病理 特56: 47～52, 1983
- 10) 石本二見男：尿蛋白分析と腎機能。総合臨床 24: 572～578, 1975
- 11) BECK, P. R., THOMSON, R. B. and CHAUDHURI, A. R.: Aminoglycoside antibiotics and renal function: changes in urinary  $\gamma$ -glutamyltransferase excretions. *J. Clin. Path.* 30: 432～437, 1977
- 12) 石本二見男，柴崎敏昭，村井誠三，児玉和也，大野岩男，五味秀穂：腎疾患患者における尿中 NAG 活性の臨床的意義—抗生剤使用例とネフローゼ症候群を中心に。臨床病理 特56: 147～159, 1983
- 13) 西澤芳男：腎臓  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP) 活性におよぼすアミノグリコシド系抗生物質の直接作用。臨床と研究 58: 113～117, 1981
- 14) 飯村康夫，河合 忠：尿中の酵素—特に N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase について—。腎と透析 14: 407～414, 1983
- 15) LUFT, F. C., PATEL, V., YUM, M. N., PATEL, G. and KLEIT, S. A.: Experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *J. Lab. Clin. Med.* 86: 213～220, 1976
- 16) 上田 泰編：アミノ配糖体薬，4a. 一般毒性（原卓司），95～108 頁，南江堂，1985

## RENAL FUNCTION TEST FOR NEPHROTOXICITY OF NETILMICIN AND DIBEKACIN IN RATS

RICHI TAWA and SHINGO HIROSE

Department of Analytical Chemistry I, Kyoto Pharmaceutical University, Kyoto

The relative nephrotoxicities of the aminoglycoside antibiotics, netilmicin (NTL) or dibekacin (DKB) in rats were compared using renal function tests.

Both drugs were given intramuscularly to male Sprague-Dawley rats weighing approximately 200 g in daily doses of 30, 90 or 120 mg/kg for 21 days. The control rats were given saline. The following results were obtained.

1. In general, NTL produced significantly less change at all doses compared with the controls. On the other hand, there were decreases in body weight, increases in water intake, decreases in food intake, epilation and death in rats treated with DKB at 90 and 120 mg/kg.

2. In the renal function tests, the amounts of urinary protein and the activities of urinary NAG and urinary  $\gamma$ -GTP increased in rats treated with NTL at 90 and 120 mg/kg or with DKB at 30, 90 and 120 mg/kg, compared to the controls. These changes were greater in rats treated with DKB than NTL. For the amounts of urinary lysozyme (LZM) for groups treated with 30 mg/kg of NTL or DKB, there was no significant difference. However, the amounts of LZM for groups treated with DKB at 90 and 120 mg/kg were less than those with NTL. Significant elevations of BUN and serum creatinine were observed for DKB groups treated at 90 and 120 mg/kg, while NTL groups treated at the same doses were similar to the controls.

In conclusion, the nephrotoxicity of NTL was distinctly less than that of DKB.