

Netilmicin と dibekacin のラットにおける腎組織内蓄積性と腎毒性についての組織学的検討

田 和 理 市・廣 瀬 信 吾

京都薬科大学薬品分析学 I 教室*

(昭和 63 年 6 月 13 日受付)

アミノ配糖体系抗生物質である netilmicin (NTL) と dibekacin (DKB) の 30, 90, 120 mg/kg を 21 日間連続して筋肉内投与した場合の血中濃度および腎組織内濃度を測定して両剤の腎内残留について比較検討した。また同時に、腎毒性の組織学的検索も行なった。

(1) NTL 群では投与量に拘らず血中濃度に差は見られなかったが、腎組織内濃度に高値を示し、腎蓄積性を示した。一方、DKB 群は投与量依存的に血中濃度の変化を示したが、NTL 群ほど腎組織への蓄積傾向は認めなかった。

(2) 腎尿管上皮細胞に与える影響を組織像でみると、上皮細胞の扁平化、脱落・壊死、硝子滴変性及び尿管腔の拡張とともに硝子円柱の存在などが認められたが、NTL 群よりも DKB 群の方が顕著であった。

したがって、NTL は DKB よりも腎組織内への蓄積傾向を示すが、腎に与える障害は弱いと判断した。

Key words : Netilmicin, Dibekacin, ラット, 腎組織内蓄積性, 組織学的検索

一般にアミノ配糖体系抗生物質は、各種臓器の中でもとくに腎と親和性を示す。これは近位尿管上皮細胞の表面のレセプターの存在によるものと考えられ¹⁾、腎障害も主としてこの部位に起る。我々もラットを用いて netilmicin (NTL) と dibekacin (DKB) を 21 日間連続投与した場合、腎の近位尿管における障害について種々の腎機能検査を用いて検討した結果、本系薬剤による近位尿管障害を主徴とする腎毒性の生じることを認めた²⁾。

今回、我々は NTL と DKB を 21 日間連続投与した場合の血中濃度及び腎組織内濃度を測定することにより、両剤の腎内残留と腎障害の程度について比較検討を加えたとともに、腎毒性を構造面からも検索することを目的として組織学的な検討を行なった。

I. 実験材料ならびに実験方法

1. 薬剤と投与方法

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。また、DKB は注射用硫酸ジベカシン (100 mg 力価/1 バイアル, 明治製菓株式会社) を注射用生理食塩液に溶かして用いた。

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。いずれの薬剤とも 1 日 1 回、大腿外側部の筋肉内に注射した。無処置対照群は生理食塩液を同様に投与した。投与群構成を Table 1 に示す。

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±2°C、湿度約 60% の飼育室でケージ内に入れて飼育した。固形試料 (オリエンタル酵母株式会社) と水は自由に与えた。

3. 検査項目

(1) 血中濃度及び腎組織内濃度の測定

血中濃度は、両剤の各投与群の 5 匹と無処置対照群の 4 匹について、それぞれ心臓穿刺により採血したのち、遠心後の上清を被検液として用いた。腎組織内濃度は、摘出右腎を生理食塩水で洗浄後 3 ml の 1/1.5 M リン酸緩衝液 (pH 7.8) を加えてホモジネートし、遠心後その上清をろ過 (0.45 μm) したものを被検液として用いた。薬剤濃度測定には、TDx-全自動蛍光偏光測定装置「アボット」(ダイナボット株式会社) を用いた。

(2) 腎の肉眼的検査及び組織学的検査

薬剤投与後、7, 14, 21 日目および回復期間ごとに心

* 京都市山科区御陵中内町 5

Table 1. Schedule of study, and summary of body weight and mortality in rats treated with NTL or DKB^a

Drug	Dose (mg/kg per day)	Days	No. of rats	Mortality (day)
Control	saline	7	12	0
		14	12	
		21	12	
		recovery (28)	12	
NTL	30	7	12	0
		14	12	
		21	12	
		recovery (28)	12	
	90	7	5	0
		14	5	
		21	5	
		recovery (28)	5	
	120	7	5	1/5 (21)
		14	5	
		21	5	
		recovery (28)	5	
DKB	30	7	12	0
		14	12	
		21	12	
		recovery (28)	12	
	90	7	5	1/5 (11)
		14	5	
		21	5	
		recovery (28)	5	
	120	7	5	4/5 (9) 1/5 (10) 1/5 (21)
		14	5	
		21	5	
		recovery (28)	5	

a : data expressed as mean \pm S.D.

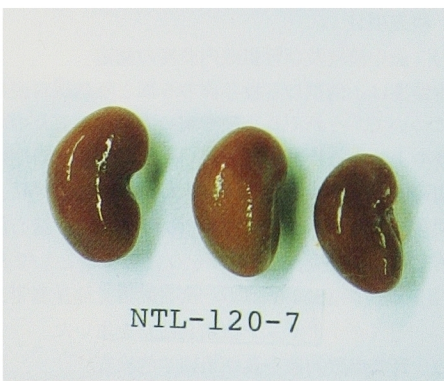


Fig. 1. Gross findings of kidney in male rats (NTL 120 mg/kg, 7 days)

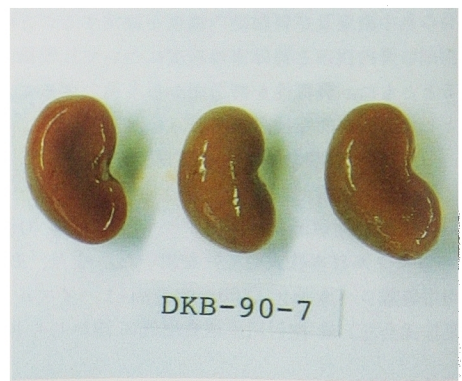


Fig. 2. Gross findings of kidney in male rats (DKB 90 mg/kg, 7 days)

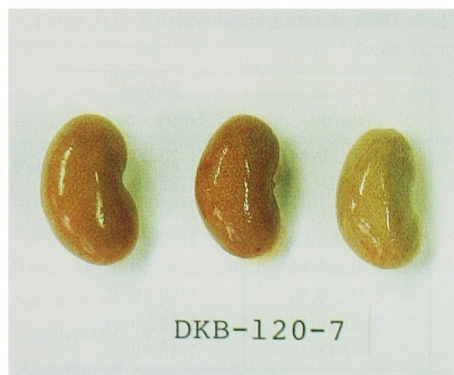


Fig. 3. Gross findings of kidney in male rats (DKB 120 mg/kg, 7 days)

臓穿刺により採血致死させた後、直ちに解剖して左腎の肉眼的検査を行ない、湿重量を測定した。

また腎を 10% ホルマリン溶液にて固定後、常法に従ってパラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して顕微鏡的 ($\times 400$) に検索を行なった。

II. 実験成績

1. 腎の肉眼的所見

7日間投与においては、NTL 群の 120 mg/kg 投与量と DKB 群の 90, 120 mg/kg 投与量で腎の退色が観察

された。その程度は、DKB 群の 120 mg/kg 投与量で最も強くみられた。また、DKB 群の同投与量では、腎表面に明らかな粗造化も観察された (Figs. 1~3)。NTL 群の 30, 90 mg/kg 投与量、DKB 群の 30 mg/kg 投与量では無処置対照群との差はみられなかった。

14~21 日間投与においては、NTL 群の 90, 120 mg/kg 投与量、DKB 群の各投与量に対して腎表面の粗造化が観察された。また DKB 群の 90, 120 mg/kg 投与量では腎の退色に減弱がみられたが、腎杯部の赤色化が新たに認められた。21 日間の DKB 120 mg/kg 投与量では、腎の退色、腫大および腎表面の粗造化したものが 1 例観察された。NTL 群の 30 mg/kg 投与量では無処置対照群との差はみられなかった。

回復期間においては、NTL 群の各投与量で腎の退色、粗造化の修復がみられたが、DKB 群の 30, 90 mg/kg 投与量ではみられなかった。

2. 腎重量

両剤とも低投与量より腎重量の増加がみられたが、用量相関性、薬剤間の有意差は認められなかった (Table 2)。

3. 血中濃度と腎組織内濃度

NTL 群においては、いずれの投与量に対しても用量増加に比例した血中濃度の増加はみられず、投与量の違

Table 2. Absolute kidney (left) weight of rats treated with consecutive intramuscular injections of NTL or DKB

Drug	Dose (mg/kg per day)	Days	No. of rats	Kidney wt. ^a (g)
Control	saline	7	—	—
		14	—	—
		21	4	0.973±0.138
		recovery (28)	4	1.063±0.139
NTL	90	7	3	1.076±0.080
		14	5	1.348±0.056
		21	5	1.402±0.192
		recovery (28)	5	1.512±0.153
	120	7	3	1.161±0.107
		14	5	1.421±0.081
		21	5	1.372±0.146
		recovery (28)	4	1.497±0.332
DKB	90	7	3	1.205±0.040
		14	5	1.419±0.082
		21	5	1.422±0.169
		recovery (28)	4	1.267±0.202
	120	7	3	1.198±0.069
		14	5	1.450±0.199
		21	4	1.810±0.625
		recovery (28)	—	—

a: data expressed as mean±S.D.

Table 3. Serum and renal concentration of NTL or DKB in rats treated with consecutive intramuscular injections for 21 days*

Drug	Dose (mg/kg per day)	Days	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Kidney ($\mu\text{g/kidney}$)
Control ^{b,c}	saline	7	0.20 \pm 0.04	1.20 \pm 0.18
		14	ND	1.32 \pm 0.18
		21	ND	1.26 \pm 0.06
		recovery (28)	0.05 \pm 0.09	1.38 \pm 0.21
			0.19 \pm 0.04	1.53 \pm 0.09
NTL ^d	30	7	0.21 \pm 0.04	444 \pm 98
		14	0.24 \pm 0.05	618 \pm 125
		21	0.23 \pm 0.03	451 \pm 166
		recovery (28)	0.24 \pm 0.03	241 \pm 128
	90	7	0.44 \pm 0.14	969 \pm 129
		14	0.31 \pm 0.07	1,065 \pm 225
		21	0.39 \pm 0.06	1,227 \pm 367
		recovery (28)	0.25 \pm 0.03	651 \pm 66
	120	7	0.43 \pm 0.03	1,038 \pm 66
		14	0.33 \pm 0.02	1,080 \pm 192
		21	0.43 \pm 0.02	927 \pm 321
		recovery (28)	0.26 \pm 0.02	435 \pm 109
DKB ^d	30	7	0.13 \pm 0.12	376 \pm 85
		14	0.16 \pm 0.14	431 \pm 93
		21	0.16 \pm 0.14	244 \pm 62
		recovery (28)	0.07 \pm 0.10	172 \pm 97
	90	7	1.37 \pm 1.17	798 \pm 103
		14	0.71 \pm 0.24	522 \pm 62
		21	0.56 \pm 0.26	660 \pm 138
		recovery (28)	0.14 \pm 0.17	444 \pm 114
	120	7	45.01 \pm 68.6	396 \pm 85
		14	1.46 \pm 0.68	717 \pm 108
		21	1.07 \pm 0.76	924 \pm 132
		recovery (28)	—	—

a: data expressed as mean \pm S.D.

b: upper and lower data were measured with NTL and DKB kits, respectively.

c: n=4

d: n=5

ND: not detectable

いによる変化も認めなかった。一方 DKB 群においては、用量増加に比例して高値を示した。とくに、120 mg/kg 投与量の 7 日目において異常な高値を示した (Table 3)。

NTL 群の方が DKB 群にくらべて明らかな腎組織内への蓄積傾向を示した。とくに、90, 120 mg/kg 投与量においてその傾向は最も顕著であった。一方 DKB 群は用量増加に比例して腎組織内濃度が増大するものの、

NTL 群ほど用量変化に対する差はみられなかった。また、DKB 群の 120 mg/kg 投与量においては、7 日目で死亡例が最多であったにも拘らず、その時の腎組織内濃度が全投与日数を通じて最低の値を示し、30 mg/kg 投与量の場合とほぼ同一の値であった (Table 3)。

4. 組織学的検査

NTL, DKB 投与群の 7 日目、14 日目における腎組織所見の結果を Table 4 に示した。NTL, DKB 両剤の

Table 4-1. Histopathological finding of kidney in rats treated intermuscularly with NTL or DKB for 7 days

Dose (mg/kg)	NTL			DKB		
	30	90	120	30	90	120
Tubular epithelium swelling	±	±	+	+	+	+
Lymphocytic infiltration in interstitium	±	±	+	+	+	+
Eosinophilic granular degeneration of tubular epithelium	±	±	+	+	+	+
Hyalin droplets degeneration of tubular epithelium	-	+	+	-	+	+
Necrosis	-	-	-	-	‡	‡
Regeneration of renal tubule	-	-	+	-	-	-
Dilatation of renal tubule	-	-	+	+	+	‡
Thickening of tubular basement membrane	-	+	-	+	+	+
Dilatation of Bowman's capsule	-	-	-	+	+	‡
Thickening of Bowman's capsule	-	-	+	+	+	‡
Calcification of tubular epithelium	-	-	-	+	+	‡
Fibrosis	-	-	-	-	-	-
Hypertrophy of tubular epithelium	-	-	-	-	-	‡
Vacuolation	-	-	-	‡	‡	‡

- : No change, ± : Slight, + : Mild, ‡ : Moderate

Table 4-2. Histopathological finding of kidney in rats treated intermuscularly with NTL or DKB for 14 days

Dose (mg/kg)	NTL			DKB		
	30	90	120	30	90	120
Tubular epithelium swelling	±	+	+	‡	+	+
Lymphocytic infiltration in interstitium	+	‡	‡	‡	‡	‡
Eosinophilic granular degeneration of tubular epithelium	+	+	+	‡	‡	‡
Hyalin droplets degeneration of tubular epithelium	+	+	+	+	+	+
Necrosis	±	±	+	+	‡	‡
Regeneration of renal tubule	±	+	+	+	‡	‡
Dilatation of renal tubule	±	+	+	+	‡	‡
Thickening of tubular basement membrane	-	±	+	+	‡	‡
Dilatation of Bowman's capsule	+	+	+	+	‡	‡
Thickening of Bowman's capsule	-	±	+	+	‡	‡
Calcification of tubular epithelium	-	±	+	+	‡	‡
Fibrosis	-	±	+	+	‡	‡
Hypertrophy of tubular epithelium	+	+	+	‡	‡	‡
Vacuolation	+	+	‡	‡	‡	‡

- : No change, ± : Slight, + : Mild, ‡ : Moderate, ‡ : Marked

30 mg/kg を7日間投与したものでは、その腎組織像にほとんど異常所見を認めなかった。しかし、DKBの30 mg/kg を14日間あるいは21日間連続投与したものは、近位尿細管上皮細胞の空胞化、腫大あるいは過形成が著明に観察された。また、好酸性顆粒状変性、間質における小円形細胞浸潤もところどころに観察され、近位

尿細管腔における硝子様円柱など軽度の毒性発現を認めた (Figs. 4~6)。一方、NTL群の30 mg/kg 投与量でも、投与開始14日後に近位尿細管上皮細胞の空胞化、腫大あるいは硝子滴変性が見られたが、同投与量のDKB群にくらべて明らかにその程度は弱いものであった (Fig. 7)。

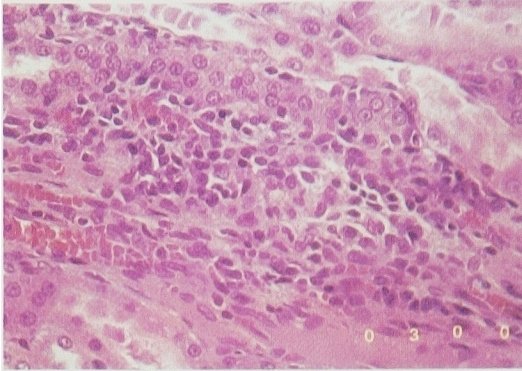


Fig. 4. Histopathological findings of kidney in male rats (DKB 30 mg/kg, 14 days)

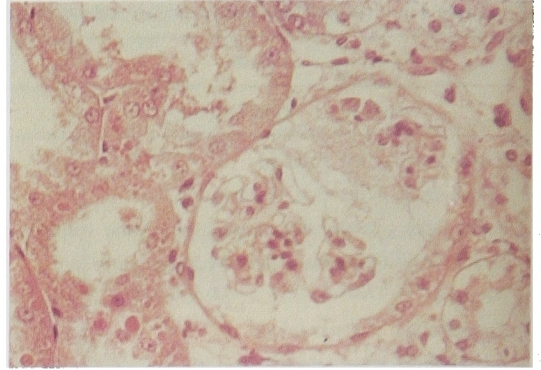


Fig. 7. Histopathological findings of kidney in male rats (NTL 30 mg/kg, 14 days)

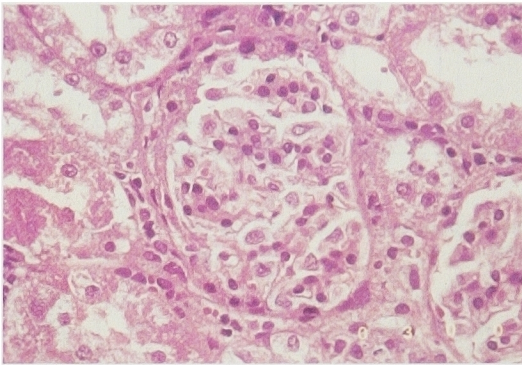


Fig. 5. Histopathological findings of kidney in male rats (DKB 30 mg/kg, 14 days)

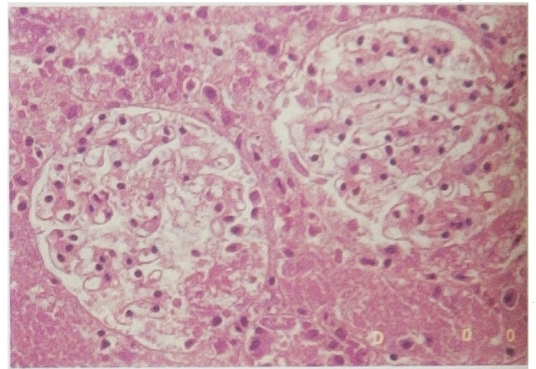


Fig. 8. Histopathological findings of kidney in male rats (DKB 90 mg/kg, 11 days (death))

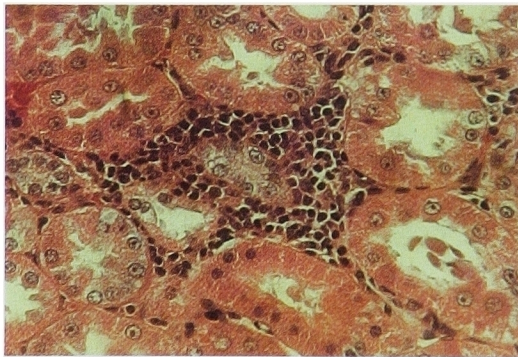


Fig. 6. Histopathological findings of kidney in male rats (DKB 30 mg/kg, 21 days)

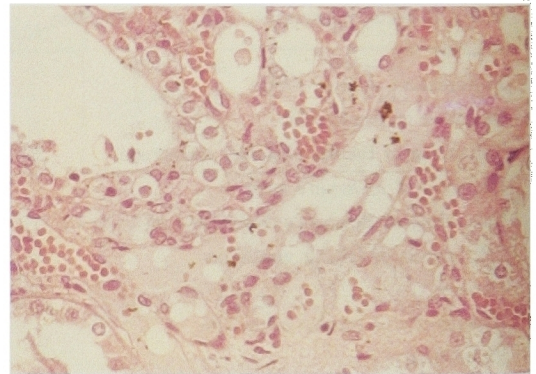


Fig. 9. Histopathological findings of kidney in male rats (NTL 90 mg/kg, 14 days)

DKB の 90 mg/kg を 11 日間投与したもので、核崩壊、核濃縮がみられ、近位尿細管上皮細胞の一部に壊死も散見された (Fig. 8)。一方、NTL 群の 90 mg/kg 投与量では、投与開始 14 日後に尿細管上皮細胞の腫大、間質の細胞浸潤を認めたが (Fig. 9)、21 日後において

も近位尿細管上皮細胞の壊死は認められなかった。

DKB 群の 120 mg/kg 投与量では、投与開始 7 日後に近位尿細管上皮細胞の空胞化、尿管腔及びボーマン囊の拡張、尿管上皮細胞の扁平化及び石灰化、さらに尿管基底膜 および ボーマン囊基底膜の肥厚などが見ら

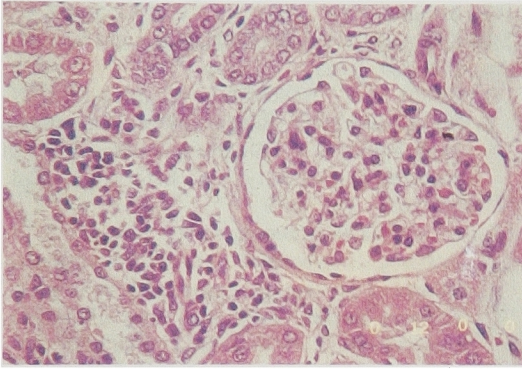


Fig. 10. Histopathological findings of kidney in male rats (DKB 120 mg/kg, 7 days)

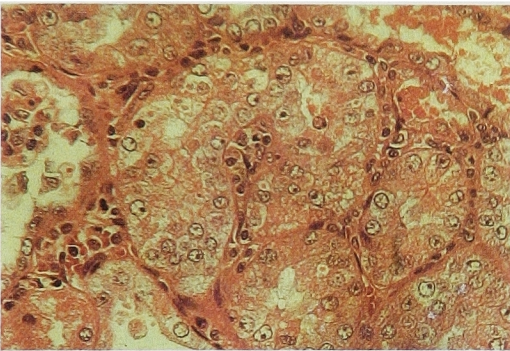


Fig. 11. Histopathological findings of kidney in male rats (DKB 120 mg/kg, 21 days)

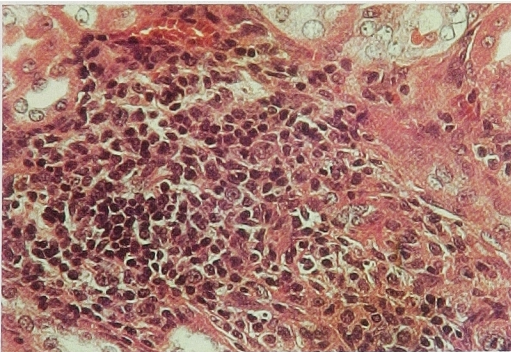


Fig. 12. Histopathological findings of kidney in male rats (NTL 120 mg/kg, 21 days)

れ (Fig. 10), 14 日後には近位尿細管上皮細胞の壊死, 21 日後では腺様増殖, 間質の線維化が著明となった (Fig. 11)。NTL 群の 120 mg/kg 投与量では, 投与開始 21 日後に近位尿細管上皮細胞の軽微な壊死, 間質の線維化が認められた (Fig. 12)。

III. 考 察

一般にアミノ配糖体系抗生物質による腎毒性発現の組織像としては, 尿細管上皮細胞の扁平化, 硝子滴変性, 脱落及び尿細管腔の拡張, 上皮の変性等々が挙げられる。小枝等は, ラットに DKB 50 mg/kg 以上の投与を行なった場合に近位尿細管上皮細胞の空胞変性, 萎縮扁平化および崩壊脱落による管腔の拡張, 皮質間質域における円形細胞の浸潤を観察しているが³⁾, 今回我々が試験した DKB 群においても投与量と日数に比例した腎毒性の組織像において同様な変化を認めた。NTL 群においても似た様な変化が見られたが, その程度は DKB 群よりも減弱であった。

腎機能が低下するとアミノ配糖体系抗生物質の体外への排泄が遅れる結果, 血中濃度の上昇することが考えられる。この事は, DKB の 90, 120 mg/kg 投与群における腎組織内及び血清中濃度の投与期間に比例した増加と, 前報²⁾における尿 NAG などの腎機能検査及び今回の腎組織像等から示唆される腎毒性による腎機能低下とを対比すれば明らかである。しかし, NTL の 90, 120 mg/kg を連続投与した場合には, DKB よりも著しい腎組織内への蓄積傾向が認められるものの, 2, 4, 6 週と投与期間の延長に伴って逆に腎組織内濃度が低下するという現象が認められた (Table 3)。この様な傾向は, NTL と同等の腎蓄積性を示す Gentamicin (GM) をラットに連続投与した場合にも観察されている⁴⁾。この理由としては, 多量の投与による尿細管上皮細胞の壊死・脱落による尿中への排泄と脱落後に生じた幼若細胞への NTL の付着し難さ等によるものと考えられる^{5), 6)}。しかし, NTL よりも腎組織に与える障害の強いことが組織像所見からうかがえる DKB 群において, 同様な現象が認められないのは何故であろうか。本系薬剤の腎組織への蓄積量に値域があり, その許容濃度以上になってはじめて生じる現象なのか, あるいは (もしあるとすれば) 薬剤の種類による腎への結合部位の相違によるものか, また後に述べるレセプターとの親和性の違いが原因なのか現在のところ十分な説明がつかない。

アミノ配糖体系抗生物質は, 近位尿細管上皮細胞内に再吸収されて蓄積することから⁷⁾, 連続投与した場合には腎組織内への蓄積による腎障害の惹起が当然考えられる。しかし, NTL の方に明らかな腎蓄積性を認めたにも拘らず, NTL の腎毒性の程度は DKB よりも弱い。このことは, CHIU 等⁸⁾が, 薬物本来の腎毒性と腎組織への蓄積とは必ずしも相関しないと述べていることとも一致する。腎で再吸収された本系薬剤は, まず近位尿細管の刷子縁膜表面に存在するレセプターと結合し¹⁾, さらに取込まれてライソゾーム, 核あるいはミトコンドリア

等に蓄積するといわれている⁹⁾。その際のレセプターとの親和性は、本系薬剤分子の電荷に関係するともいわれている¹⁰⁾。したがって薬物がレセプターと結合したのち上皮細胞内へどの程度取込まれるかということがその薬剤の示す腎毒性の強さと深く関係しているのかもしれない。あるいは、腎組織内濃度とは関係なく尿管細胞に与える薬剤本来の毒性が強く関与するのかもしれない¹¹⁾。いずれにしろ、アミノ配糖体系抗生物質の腎蓄積性と腎毒性とは相関しないと考えられる。

LUFT 等¹²⁾は、ラットに GM を 14 日間連続投与した場合、腎障害は 7 日目に最も強く現れ、その後はむしろ改善されることを観察している。このことと関連して尿管上皮細胞の刷子縁に存在するとされる尿 γ -GTP も、NTL の投与後 7 日目において一過性の排泄量の上昇を示したのち減少するが²⁾、今回の実験において認められた NTL の腎蓄積量の経日的な減少傾向と相互に関係するものかどうか、NTL の腎組織内分布と腎毒性との関連性を考える上でさらに詳細に検討すべき点と思われる^{13,14)}。

以上、アミノ配糖体系抗生物質の NTL および DKB の高濃度をラットに投与した場合における腎毒性と腎組織内蓄積性について検討した結果、DKB よりも NTL の方が腎蓄積傾向を強く示したにも拘らず腎に及ぼす障害は DKB よりも弱いことを認めた。

謝 辞

本実験の一部に御協力頂いた、所司原 真由美氏ならびに腎組織切片を作成し、組織学的所見について御教示頂いた、獣医師 高尾 実氏に感謝いたします。

文 献

- 1) SASTRASINH M T, KNAUSS T C, WENBERG J M, HUMES H D : Identification of the aminoglycoside binding site in rat renal brush border membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222 : 350~358, 1982.
- 2) 田和理市, 廣瀬信吾 : Netilmicin と Dibekacin のラットにおける腎毒性の機能的検討。 *Chemotherapy* 36 : 167~178, 1988
- 3) 小枝武美, 小滝益三, 久松 充, 佐々木斎, 横田正幸, 内田信吾 : 3',4'-Dideoxykanamycin B の毒性に関する研究, 第 1 報 マウスならびにラットに対する急性毒性。 *Jap. J. Antibiotics* 26 : 221~227, 1973
- 4) 石川清文 : アミノグリコシド腎毒性に対するセフトロキサロリンの影響の研究。 *Chemotherapy* 30 : 154~161, 1982
- 5) ELLIOT W C, HOUGHTON D C, GILBERT D N, BAINES-HUNTER J, BENNETT W M : Gentamicin nephrotoxicity. I. Degree and permanence of acquired insensitivity. *J. Lab. Clin. Med.* 100 : 501~512, 1982
- 6) GILBERT D N, HOUGHTON D C, BENNETT W M, PLAMP C E, REGER K, PORTER G A : Reversibility of gentamicin nephrotoxicity in rats : recovery during continuous drug administration. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 160 : 99~103, 1979
- 7) LUFT F C, KLEIT S A : Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats. *J. Infect. Dis.* 130 : 656~659, 1974
- 8) CHIU P J S, MILLER G H, BROWN A D, LONG J F, WAITZ J A : Renal pharmacology of netilmicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11 : 821~825, 1977
- 9) COJOCEL C, HOOK J B : Aminoglycoside nephrotoxicity. *Trends Pharmacol. Sci.* 4 : 174~179, 1983
- 10) BRIER M E, MAYER P R, BRIER R A, VISSCHER D, LUFT F C, ARONOFF G R : Relationship between rat renal accumulation of gentamicin, tobramycin and netilmicin, and their nephrotoxicities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27 : 812~816, 1985
- 11) BRION N, BARGE J, GODEFROY I, DROMER F, DUBOIS C, CONTREPOIS A, CARBON C : Gentamicin, netilmicin, dibekacin, and amikacin nephrotoxicity and its relationship to tubular reabsorption in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 168~172, 1984
- 12) LUFT F C, RANKIN L I, SLOAN R S, YUM M N : Recovery from aminoglycoside nephrotoxicity with continued drug administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14 : 284~287, 1978
- 13) 西澤芳男 : 腎臓 γ -glutamyl transpeptidase (γ -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) SCHWERTZ D W, KREISBERG J I, VENKATACHALAM M A : Effect of aminoglycosides on proximal tubule brush border membrane phosphatidylinositol-specific phospholipase C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 231 : 48~55, 1984

RENAL TISSUE ACCUMULATION OF NETILMICIN AND DIBEKACIN IN RATS AND HISTOPATHOLOGICAL EXAMINATION OF THEIR NEPHROTOXICITY

RIICHI TAWA and SHINGO HIROSE

Department of Analytical Chemistry 1, Kyoto Pharmaceutical University,
Nakauchi-cho 5, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan

We studied the intrarenal retention of the aminoglycoside antibiotics, netilmicin (NTL) and dibekacin (DKB) and their nephrotoxicity under consecutive daily administrations to rats.

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

(1) There were no dose-related changes in serum concentration for the groups treated with NTL, but a significant increase in renal tissue was noted. For groups treated with DKB, there was a dose-related increase in serum concentration, but accumulation in renal tissue was less than during treatment with NTL.

(2) In a histopathological study of the epithelial cells of the proximal convoluted tubuli in rats receiving NTL or DKB, we observed dilation, regeneration, pyknosis, karyorrhexis and swelling of the renal tubules and renal casts. The degree of these changes in the proximal tubules was dose-related for both drugs, but was more remarkable with DKB at 90 and 120 mg/kg.

Consequently, NTL exhibited milder nephrotoxicity than DKB, although NTL tends to accumulate in renal tissue.