

薬物起因性急性腎不全発症に関する実験的研究

水欠乏性脱水時の低分子デキストランおよび Kanamycin
併用による腎障害とその回復力

神戸市立中央市民病院 (部長 : 松尾光雄)

石 川 英 二

EXPERIMENTAL STUDY OF DRUG-INDUCED ACUTE RENAL FAILURE

THE RENAL IMPAIRMENT AND RECOVERY CAUSED BY THE
ADMINISTRATION OF LOW MOLECULAR WEIGHT DEXTRAN
AND KANAMYCIN IN WATER-DEPRIVED RATS

Eiji ISHIKAWA

From the Department of Urology, Kobe City General Hospital

(Chief: Dr. M. Matsuo)

Various risk factors for the development of acute renal failure (ARF) have been pointed out clinically. Hypotension, excessive aminoglycoside exposure, and dehydration were identified as highly significant acute insults. Adenine nucleotide level in the renal tissue and morphological changes were investigated to clarify the recovery of renal tissue after gradual impairment caused by the administration of low molecular weight dextran (LMWD) and Kanamycin (KM) in water-deprived rats.

Male SD rats, deprived of water for 2 days, received various dosages of LMWD (10, 15, 20, 30 ml/kg, i.p.) and KM (300 mg/kg, s.c.) concomitantly. The rats were killed on the 5th day and the level of adenine nucleotide in the renal tissue was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). The kidney was examined by electron microscopy. For comparison, LMWD and KM were administered to a second group of rats in tap water *ad libitum*, using the same dosages.

The group dehydrated rats was more liable to have ARF. Electron microscopy disclosed changes in the kidney, indicating a disorder of the lysosome of the epithelial cells, not the mitochondria, of the proximal tubules. In this group, a decrease in Energy Charge value ($EC = \{ATP + 1/2ADP\} / \{ATP + ADP + AMP\}$) occurred later than both functional and morphological impairments.

Both the EC values and the microscopic examination of the rats with the LMWD-KM-induced ARF showed that water deprivation greatly increased the potential for ARF. The degree of renal impairment depended on the dosage of LMWD. Both excessive aminoglycoside exposure and water deprivation were significant risk factors.

Key words: LMWD, Kanamycin, Acute Renal failure, Adenine nucleotide, Dehydration

緒 言

低分子デキストラン (LMWD) は血液の粘調度を低下させ末梢循環不全を防止する特性を有するため¹⁾, 手術やショックにおいて血漿増量剤として²⁾ 日常の臨床で広く使用されている。これらの治療中に感染症に対して kanamycin (KM) の様な aminoglycoside

(AGs) を併用することも多いが, LMWD^{3,4)} に KM を併用すると急性腎不全 acute renal failure (ARF) を起こし易く, さらに脱水状態にすると確実に ARF を発症すると報告されている⁵⁻⁷⁾。近年, 人口構成の高齢化に伴い ARF 患者における高齢者の占める割合が増加し, 高齢者における ARF の危険因子として脱水が重要であることを前に報告した¹⁷⁾。しかし, 臨床

的には種々の危険因子が単独で ARF を発症するというより、これらの複数の因子が同時に作用して ARF を起こし易くすると考えられる。そのため、本研究では LMWD と KM に脱水を加えた三つの危険因子による段階的 ARF モデルを作製し、これらの危険因子の腎臓への影響と腎組織の回復能を検討した。

SD 系雄性ラットを水欠乏性脱水群と自由飲水群に分け、両群おのにおに LMWD と KM の腎毒性物質を投与し、脱水群で ARF になり易く、なおかつ LMWD 投与量の増量に相関して腎組織の回復力も低下した。また、ARF が複数の危険因子の影響で発症し易いことを示唆する結果が得られたので報告する。

実験材料および方法

7週齢の SD 系雄性ラットを1週間自由飲水・自由摂食で予備飼育し、体重が 300 g 前後となった所で実験を開始した。

自由飲水群 (I 群) は実験開始から自由飲水とし、脱水群 (II 群) は完全絶飲水とした。両群とも実験開始 48 時間後に KM 300 mg/kg body weight を皮下注射し、同時に LMWD を Table 1 のように腹腔内投与した。なお、自由飲水群の対照群は 4 日間自由摂食・自由飲水 (I-a 群)、脱水群の対照群は 4 日間完全絶飲水 (II-a 群) とした。

Table 1. 実験群

I : 自由飲水群				
I-a : 無投与				
I-b : KM (300mg/kg) + LMWD (10ml/kg)				
I-c :	"	+	"	(15 ")
I-d :	"	+	"	(20 ")
I-e :	"	+	"	(30 ")
II : 脱水群				
II-a : 無投与				
II-b : KM (300mg/kg) + LMWD (10ml/kg)				
II-c :	"	+	"	(15 ")
II-d :	"	+	"	(20 ")
II-e :	"	+	"	(30 ")

なお、LMWD は 10% LMWD (平均分子量 40,000) 末 10 g を 5% glucose に溶解された市販製品 Rheo-macrodex を使用した。

各群ラットは実験開始 96 時間後にペントバルビタール麻酔 (30~40 mg/kg i.p.) で開腹し、腎臓周囲の脂肪組織を剝離し、腎を in situ の状態で液体窒素素に冷却した圧搾鉗子をあて瞬時に腎を圧搾摘出し、腎組織の adenine nucleotide 測定用凍結腎を採取した。なお adenine nucleotide 測定法は前に報告しているので省略する¹⁷⁾。また、組織学的検討のために各群の

別のラットで全身灌流固定を行い電顕標本とした。

電顕標本は、きれいな尿細管像を得るために cacodylate buffered 3% glutaraldehyde (pH 7.4) にて全身灌流固定¹⁸⁾を行い、腎を摘出した。この摘出腎標本から腎皮質の小切片を作成し、pH 7.4 磷酸緩衝 1% 四酸化オスミウム固定後、エタノール脱水を行い、エポン樹脂包埋、酢酸ウラニール・水酸化鉛の二重染色を行った。電顕用エポン樹脂包埋標本を 1 μ m 切片にしトルイジン・ブルー染色を行い光顕的検討を行った。この特徴的所見の多かった部位をトリミングし電顕的に観察した。

血液は動脈採血とし、採尿は代謝ケージ (岡崎産業 MK10D) にて 24 時間採尿とした。BUN は urease-indophenol 法、Na (血清、尿) は炎光々度法、Cr (血清、尿) は Jaffe 法、Osm (血漿、尿) は Advanced Digimatic (R) Osmometer Model 3D II 型浸透圧計を用いて測定した。

尿細管の再吸収能として FENa (fractional excretion of Na), GFR (glomerular filtration rate) として内因性 creatinine clearance を使用した。

すべての結果は、mean $\pm$ SD で示し、有意差検定は Student's *t*-test を使用した。

結 果

1. 血液および尿生化学検査 (Fig. 1, 2)

II 群の serum BUN, Cr, Pi (inorganic phosphate) は LMWD の投与量の増量とともに、II-c 群を境に II-a 群および各 I 群に比べて有意に上昇した (Fig. 1)。II 群の serum K は LMWD の投与量 20 ml/kg 以上で上昇し、FENa は LMWD の投与量 15 ml/kg 以上となり、CCr も LMWD の投与量の 15 ml/kg 以上で有意に低下し、II-c, II-d, II-e 群では腎機能障害に至っていた (Fig. 1, 2)。

しかし、I 群ではすべて正常範囲であった。

2. 組織学的検討 (Fig. 3~11)

光顕的に両群ともに腎皮質の変化が顕著で、LMWD の投与量の増量とともに各 II 群の近位尿細管上皮細胞の壊死像や、尿細管腔内に細胞崩壊産物による充満像が認められた (Fig. 3)。次いで光顕上、異常所見の認められた部位を電顕的に検討した。両群においてミエリン様小体を認め、II 群においては空胞を多数認めた (Fig. 4~11)。しかし、II-c 群、II-d 群でミエリン様小体が増加し、空胞と一緒にあったと思える巨大空胞が細胞内小器官を圧排し (Fig. 9, 11)、尿細管腔側の刷子縁の配列異常も高度になった。さらに、II-e 群で細胞壊死部位が増加し、近位尿細管上皮細胞

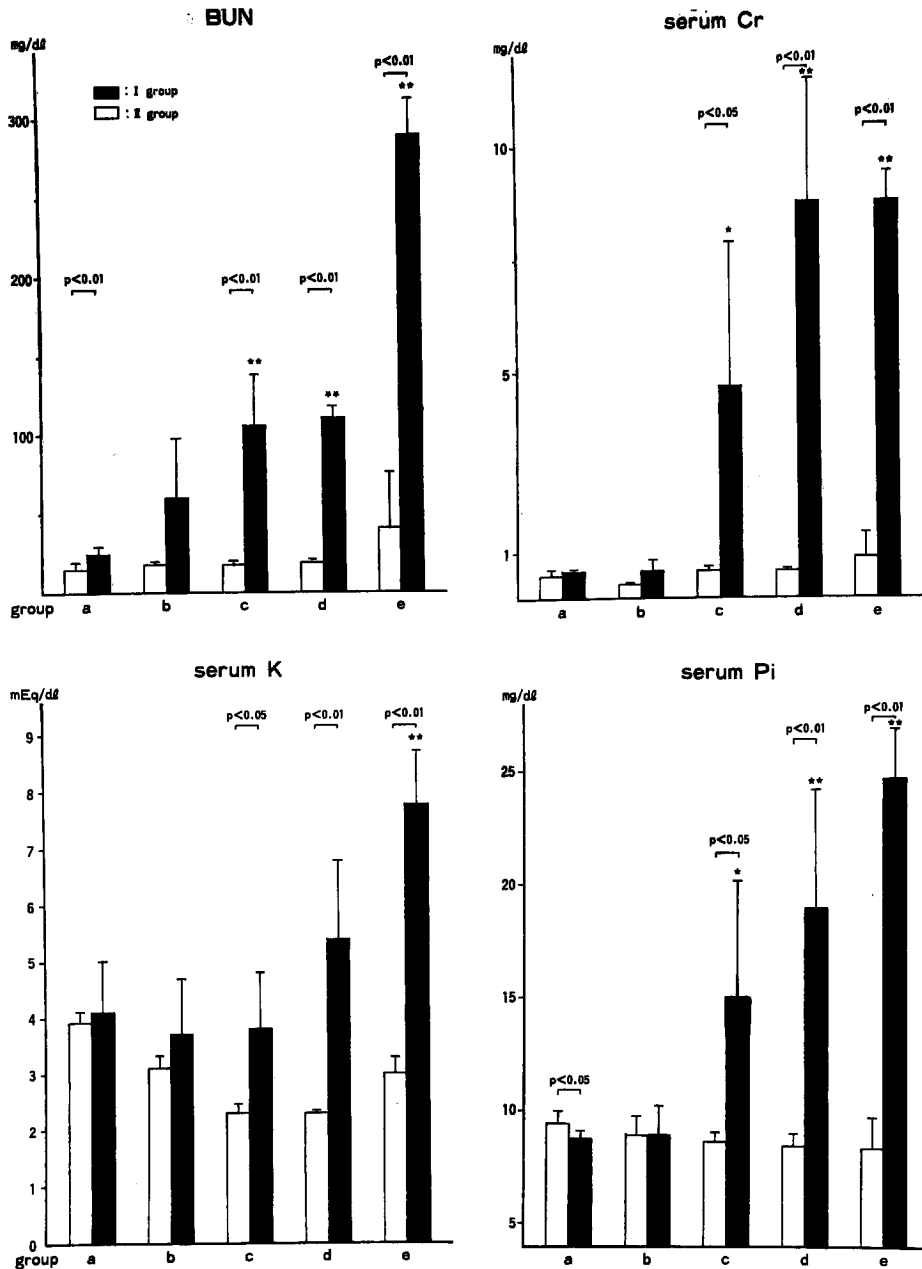


Fig. 1. The changes in the BUN, Cr, Pi and K in each group. The results are shown as mean $\pm$ S.D. for 6 rats ($\square$ =I group, $\blacksquare$ =II group. * $p<0.05$, ** $p<0.01$: compared with the II-a group).

胞の mitochondria の腫脹が認められた (Fig. 11).

3. 腎組織の adenine nucleotide と EC (Fig. 12, 13)

腎組織の ATP 値は II 群で LMWD の投与量の増量とともに低下したが, ADP・AMP 値は II-e 群で上昇した. I 群では I-e 群の ATP 値が低下したの

みで, ADP・AMP 値は正常範囲であった. TAN (total adenine nucleotides) は II 群で II-d 群まで低下したが ADP 値の増量分だけ II-e 群で若干上昇した. しかし, I 群では低下傾向にあった. EC 値は II 群では腎機能の低下に遅れて II-d 群までは若干低下し, II-e 群で急激に低下した. I 群では正常範囲

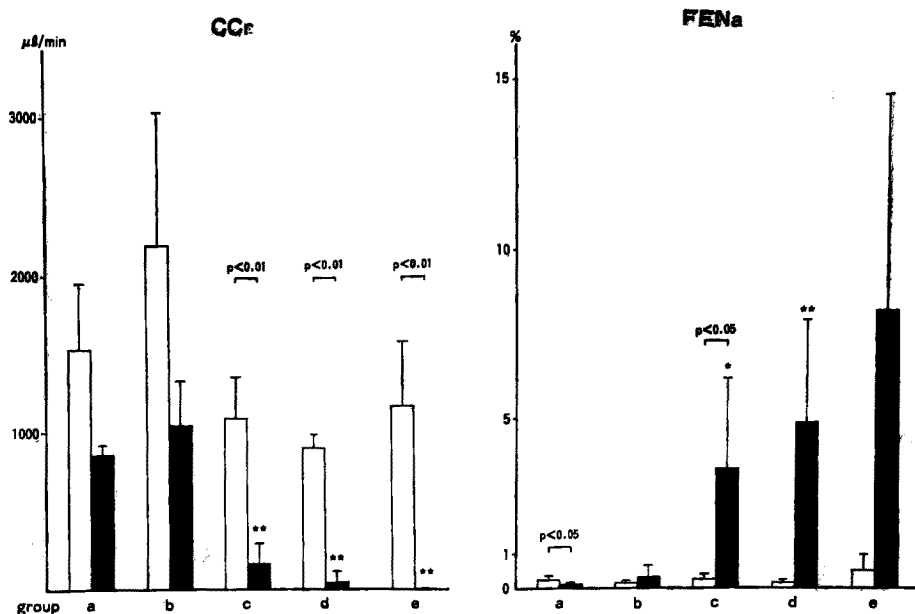


Fig. 2. The changes in the CCr and FENa in each group. The results are shown as mean $\pm$ S.D. for 6 rats ($\square$ =I group, $\blacksquare$ =II group. * $p<0.05$, ** $p<0.01$: compared with the II-a group).

内であった。

考 察

本実験の自由飲水条件に LMWD を投与した I 群の腎機能は正常であったが、脱水群 (II 群) の腎機能は LMWD の投与量の増量に従って低下した。LMWD 単独による osmotic nephrosis では lysosome 以外の細胞内小器官の破壊は認められず、可逆性変化の範囲内であるとされている³³。しかし、脱水条件が加われば LMWD の大量長期投与または他剤との併用で不可逆性変化となる可能性を示唆する報告もある⁷⁷。また、水欠乏性脱水時には尿細管腔内の cell debris が増加し尿細管腔閉塞が増え、腎毒性物質を尿細管腔から再吸収する過程が助長されるとされている¹⁰⁾。LMWD は KM を細胞に取り込み易くし、尿細管壊死を惹起し易いと報告されている⁶⁾。また、AGs の腎障害が投与量依存性であることから^{8, 10, 15)}、脱水群の II-c, I-d, II-e 群の様に LMWD 投与量の増量により腎内 KM 濃度は高値となり腎機能障害を起こし、組織学的にも段階的に急性尿細管壊死を来したものと考えられた。

LMWD と KM の各薬剤の細胞内への基本経路は、LMWD 単独^{3, 4)}および AGs 単独⁹⁻¹⁶⁾のそれと同じく尿細管腔よりの pinocytosis, または basolateral membrane を通して lysosome に蓄積される。これ

らは mitochondria などに影響を与えることなく、lysosome 内で lysosome 酵素を阻害すると考えられている。この結果、巨大化した phagolysosome が崩壊し、lysosome 酵素が細胞内に遊出し細胞が自家融解し細胞の変性壊死となるとされている^{5, 7)}。この変化には時間を要するため臨床的には腎機能障害の発現が遅れ²⁰⁾、さらに個々の近位尿細管上皮細胞は AGs に対する感受性に差異があるため^{21, 22)}、近位尿細管上皮細胞の変性像には投与後の時期により差異がある。AGs の投与量の増加と投与後の時間経過とともに尿細管壊死は広範囲となり腎機能障害となる。しかし、本実験においては LMWD の投与量を増加させていくと、II-c 群および II-d 群で正常細胞を残した巣状の尿細管壊死であったが、既にこの時点で腎機能障害をきたした。そして、II-e 群で広範囲の尿細管壊死となった (Fig. 3~9)。

LMWD・KM の腎障害は ATP 産生系の障害ではないけれども、腎組織の ATP 値は腎障害度を反映すると考えられる。Fig. 12, 13 のように II 群の ATP 値は LMWD の投与量の増量に逆相関が認められたが (Fig. 14), II-c 群および II-d 群の EC 値の低下は ATP 値の低下に比べて軽度で正常範囲であり、組織学的変化によく似ていた。そして、II-e 群で腎組織の EC 値が低下した。

虚血性変化では O_2 供給不足による mitochondria

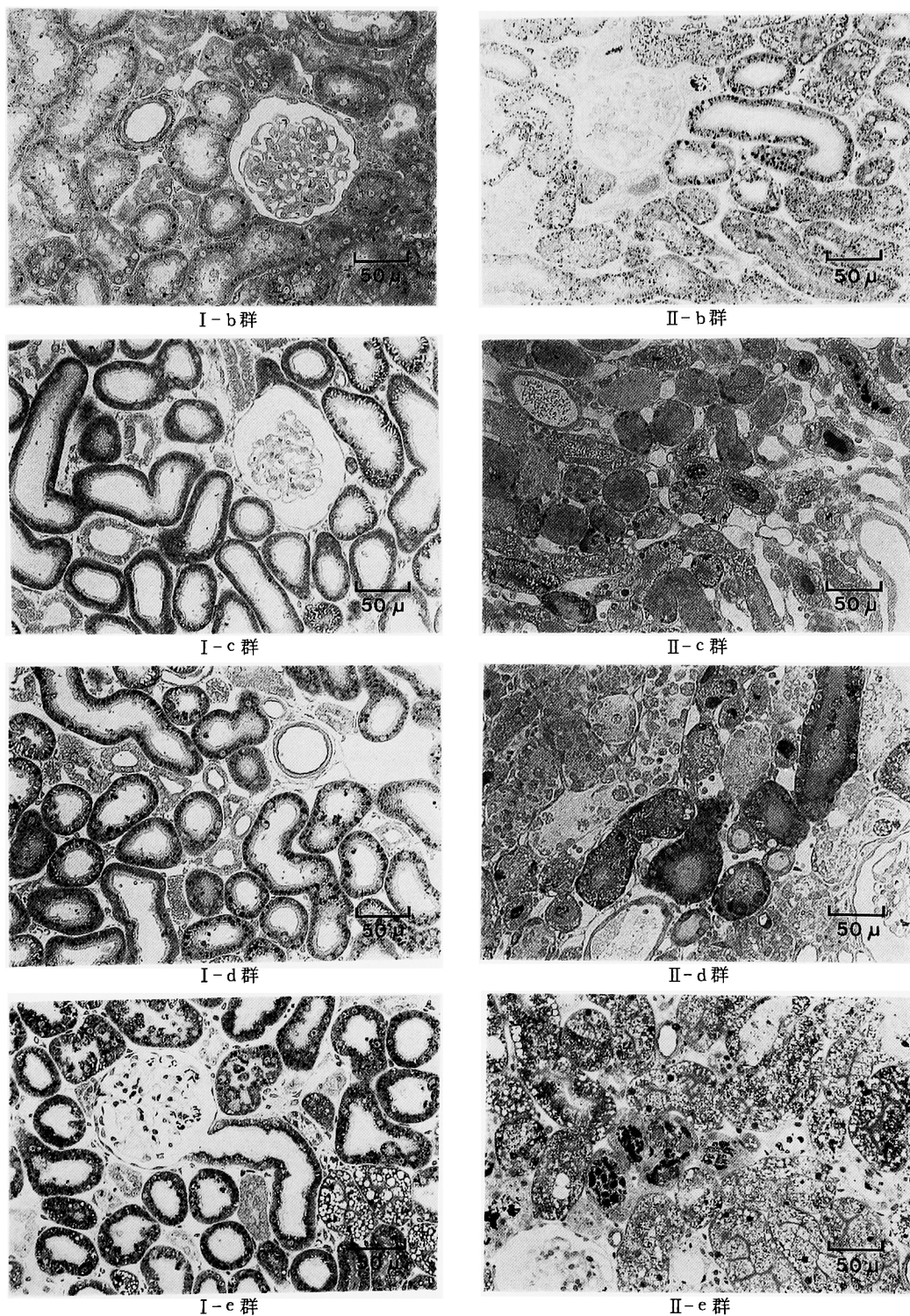


Fig. 3. 光顕像 (T.B. 染色, $\times 200$). LMWD の増量とともに各II群の近位尿細管上皮細胞はびまん性的変性壊死を認め、II-e 群では正常な近位尿細管上皮細胞はほとんど残ってなかった。各I群はほとんど正常であった。

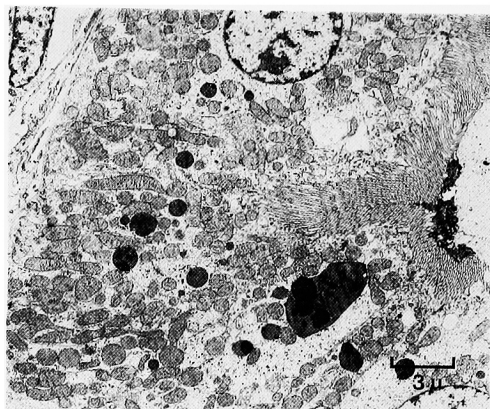


Fig. 4. I-b 群 (電顕, $\times 3,500$). すでにミエリン様小体が出現している.



Fig. 5. II-b 群 (電顕, $\times 2,900$). I-b 群に比べてミエリン様小体が多く brush border の乱れを認める.

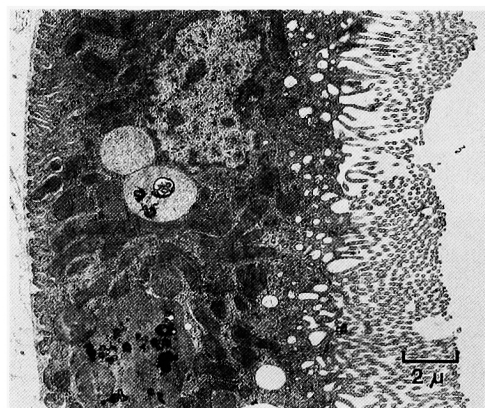


Fig. 6. I-c 群 (電顕, $\times 4,600$)

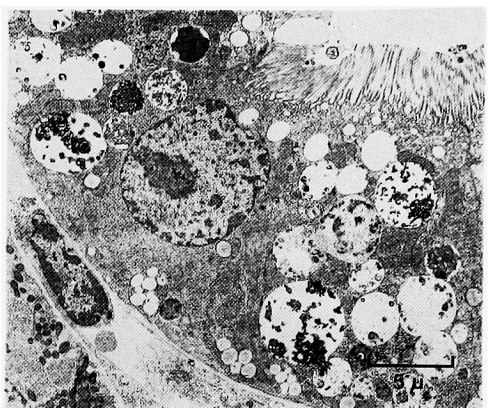


Fig. 7. II-c 群 (電顕, $\times 2,900$). 大小の空胞は lysosome と考えられる空胞と癒合し, ミエリン様小体が増加している.

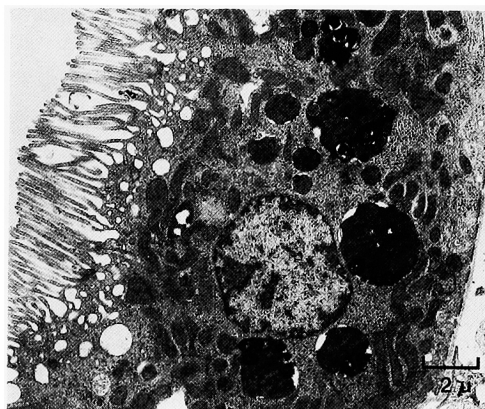


Fig. 8. I-d 群 (電顕, $\times 4,600$)



Fig. 9. II-d 群 (電顕, $\times 3,300$). II-c 群に比べて空胞が増加し, 他の細胞内小器官は圧排されている.

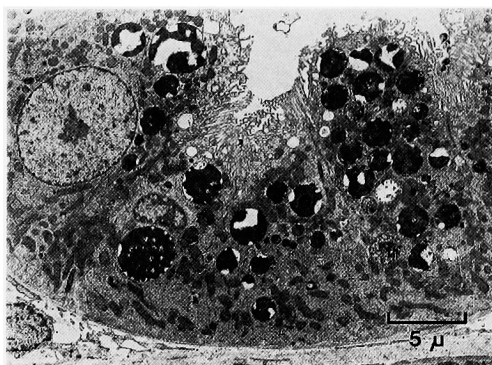


Fig. 10. I-e 群 (電顕, $\times 2,600$). brush border の乱れが顕著な部位を認め, 空胞内にミエリン様物質を含んでいる. 他の I 群に比べて細胞内小器官の圧排が顕著で, II 群の変化に近い.

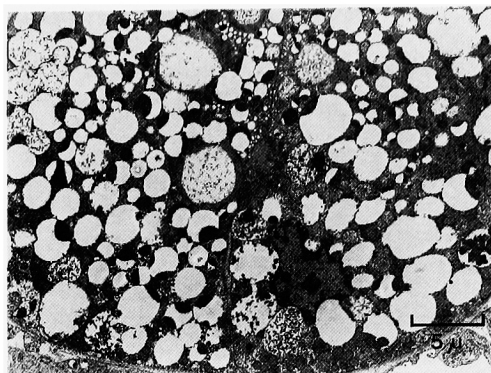


Fig. 11. II-e 群 (電顕, $\times 2,400$). brush border は殆どなく, 細胞内小器官は圧排され変性している. ATN の所見であり, mitochondria は腫脹し変性している.

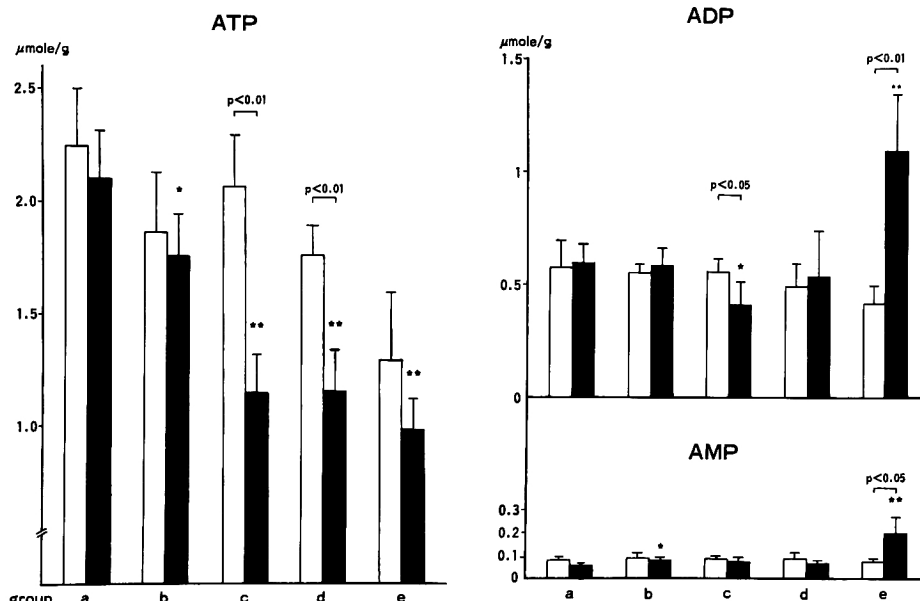


Fig. 12. The changes in the adenine nucleotide level of the kidney in each group. The results are shown as mean $\pm$ S.D. for 6 rats ($\square$ =I group, $\blacksquare$ =II group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; compared with the II-a group).

内の ATP 産生の低下の結果, 他の細胞内小器官, 特に lysosome の膜構造に障害を来し, 細胞壊死に至るとしている^{23,24}). この虚血性変化が細胞の ATP 産生低下だけで EC 値の低下がなければ, 細胞壊死にまでは至らず可逆性変化の段階に止まるとしている. この EC 値の変動²⁵)は臓器機能障害を反映し, 特に虚血性腎不全モデルでの EC 値は血行遮断時間に相関して低下し, 可逆性変化の範囲であれば血行遮断解除後に EC 値は回復するとされている²⁶).

AGs による腎障害で, 腎組織の ATP レベルの低下からエネルギー代謝系の障害を示唆する報告^{27,29})や, CDDP や GM による薬物起因性腎障害の腎組織の ATP 値および EC 値の変動はないにも関わらず ATP-MgCl₂ 投与による ARF の予防効果が認められたという報告^{30,31})がある. このように薬物起因性 ARF 時のエネルギー代謝系への影響に関しては, 腎毒性物質の種類により差異がありはつきりしない³²). しかし, 今回の実験で腎機能障害を来した II-c 群,

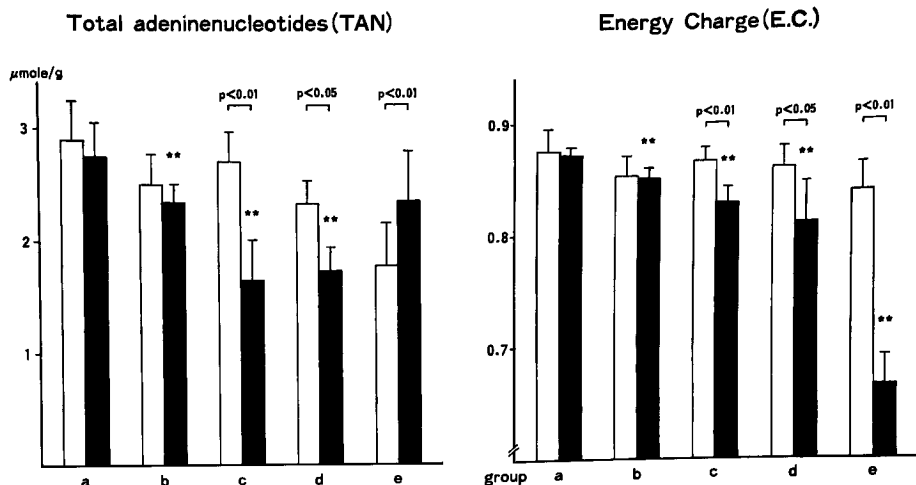


Fig. 13. The changes in the total adenine nucleotides and energy charges of the kidney in each group. The results are shown as mean $\pm$ S.D. for 6 rats ($\square$ =I group, $\blacksquare$ =II group. * $p<0.05$, ** $p<0.01$; compared with the II-a group).

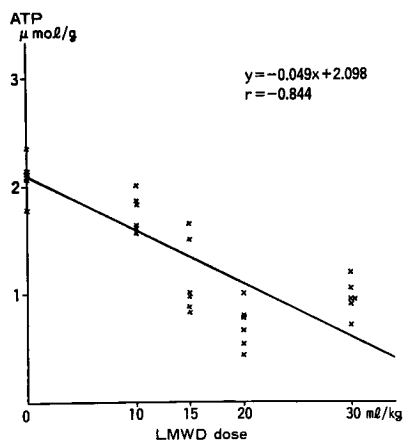


Fig. 14. Correlation between ATP and LMWD dose

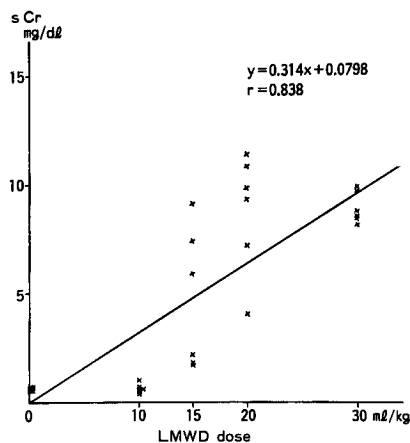


Fig. 15. Correlation between serum creatinine and LMWD dose

II-d群のような ARF において, LMWD の少ない投与量での腎組織の ATP 産生能は軽度の低下であり, 腎組織は可逆性変化の範囲で回復能の残存することを示唆した。さらに, この投与量を越えると, II-c 群のように腎障害も強度になりエネルギー代謝障害を来し不可逆性腎障害となるものと考えられた。

自由飲水状態で LMWD と KM を大量投与した I-e 群ですら ARF とならなかったことを考えると, 少なくとも普通の飲水状態であれば腎毒性物質に対する腎臓の許容範囲は広く ARF にならないものと考えられた。しかし, 水欠乏性脱水状態に LMWD と KM を投与した II 群は I 群に比べて ARF を起こし易く, 水欠乏性脱水¹⁷⁾は腎不全の重要な危険因子となると考えられた³³⁻³⁶⁾。そして, LMWD と KM によ

る腎障害は脱水群で LMWD の投与量に相関し (Fig. 6), LMWD の少ない投与量では ATP 産生能は残存し, EC の概念²⁵⁾からすると腎組織の回復能はあり可逆性変化の範囲と考えられた。本実験のように三つの危険因子を同時に作用させた場合に不可逆性腎障害を来し易かったことを考えると, 臨床でこれらの危険因子をできるだけ早期に除去するように努めることは重要である。そして, 脱水を起こし易い高齢者の手術や救急処置が増えている現在, 腎毒性のある抗生物質の使用および輸液に注意して, 危険因子を少しでも減らすことが ARF の予防と治療に繋がると考える。

結 語

SD 系雄性ラットを用い水欠乏性脱水に LMWD と

KM を投与し、組織学的および腎組織の adenine nucleotide を検討し以下の結果を得た。

1. 脱水群は自由飲水群に比べて腎障害を来し易かった。
2. 脱水群の腎機能および組織学的変化は LMWD の増量に並行して増悪した。
3. 脱水群の腎組織の ATP 値は腎機能低下に先んじて徐々に低下したが、EC 値は腎機能障害に遅れて変動した。腎障害を起こす LMWD の少ない投与領域での腎組織の EC 値は可逆性変化の範囲で腎組織の回復能は認められるが、LMWD の増量により腎障害は不可逆性変化を来すものと考えられた。
4. LMWD, KM, 脱水条件の三因子が重なると不可逆性の ARF になり易かった。

本研究の要旨は第28回日本腎臓学会総会および第74回日本泌尿器科学会総会において発表した。

稿を終るに当たり、御指導、御校閲頂いた恩師の吉田修教授、終始直接に御指導頂いた沢西謙次講師をはじめ、京都大学泌尿器科の教室員の皆様、神戸市立中央市民病院泌尿器科松尾光雄部長ら医局員の皆様に心より感謝の意をささげます。また、病理組織の御指導を頂いた国立姫路病院田村忠雄副院長に深謝します。

なお本研究の一部は昭和60、61年度神戸市病院事業基金の補助を受けたことを記して感謝します。

文 献

- 1) Kakkar VV: Prevention of venous thromboembolism, *Clinics in Haemat* **10**: 543-582, 1981
- 2) Lepley D, Weisfeldt M, Close AS, Schmid R, Bowler J, Kory RC and Ellison EH: Effect of low molecular weight dextran on hemorrhagic shock, *Surgery* **54**: 93-103, 1963
- 3) 木村茂三: 低分子デキストランによる浸透圧腎症の臨床病理学的研究. *日腎誌* **11**: 605-627, 1969
- 4) 木村茂三: 低分子デキストランによる浸透圧腎症回復期の病理学的研究. *日腎誌* **12**: 669-673, 1970
- 5) 中蘭昌明: Kanamycin の腎毒性に関する生化学的研究. *日泌尿会誌* **62**: 115-124, 1971
- 6) 上田豊史 低分子デキストランと抗生物質併用による腎障害に関する実験的研究. *日腎誌* **16**: 629-656, 1973
- 7) 平田耕造, 上田豊史, 森田一喜朗, 平田 弘, 高松忠二, 後藤宏一郎, 平田寿恵, 荒牧鈴子, 甲斐美恵子, 石川豊子: 急性腎不全の発生病理に関する基礎的研究. *日腎誌* **15**: 371-391, 1973
- 8) 石川英二, 西 俊昌, 松尾光雄, 安田光雄, 島原康行, 浮草 実, 沢西謙次, 川村寿一, 吉田 修: 急性腎不全 150 例の予後に関する臨床的研究. *泌尿紀要* **29**: 169-183, 1983
- 9) Houghton DC, Hartnett M, Campbell-Boswell M, Porter GA and Bennett WM: A light and electron microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats. *Am J Path* **82**: 589-602, 1976
- 10) Kosek JD, Mazze RI and Cousins MT: Nephrotoxicity of gentamycin. *Lab Invest* **30**: 48-57, 1974
- 11) Silverblatt FJ and Kuehn C: Autoradiography of gentamycin uptake by the rat proximal tubule cell. *Kidney Int* **15**: 335-345, 1979
- 12) Just M, Erdmann G and Habermann F: The renal handling of polybasic drugs I. Gentamycin and aprotinin in intact animals. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **300**: 57-66, 1977
- 13) Laurent G, Carlier MB, Rollman B, Van Hoof F, Tulken P: Mechanism of aminoglycoside induced lysosomal phospholipolysis: in vitro and vivo studies with gentamycin and amikacin. *Biochem. Pharmacol* **31**: 3861-3970, 1982
- 14) Wellwood JM, Lovell D, Thompson AE and Tighe JR: Renal damage caused by gentamycin: A study of the effects on renal morphology and urinary enzyme excretion. *J Path* **18**: 171-182, 1976
- 15) Carlier MB, Laurent G, Claes PJ, Vanderhaeghe HJ and Tulkens PM: Inhibition of lysosomal phospholipases by aminoglycoside antibiotics: in vitro comparative studies. *Antimicrob. Agent. Chemother* **23**: 440-449, 1983
- 16) 木村茂三, 中蘭昌明, 田崎 寛: アミノ配糖体抗生物質投与の腎毒性の電顕的観察. *日泌尿会誌* **75**: 181-196, 1984
- 17) 石川英二: 水欠乏性脱水の腎機能への影響に関する実験的研究. *泌尿紀要* **33**: 1342-1348, 1987
- 18) Maunsbach AB, Madden SC, Latta H: Variation in fine structure of renal tubular epithelium under different conditions of fixation. *J Ultrastruct Res* **6**: 511-531, 1962
- 19) Barry MW and Lionel UM: Acute Renal Failure. *Am J Med* **80**: 1129-1136, 1986
- 20) Cronin RE: Aminoglycoside nephrotoxicity: Pathogenesis and prevention. *Clin Neph J* **11**: 251-256, 1979
- 21) Luft FC, Rankin LI, Sloan RS and Moo Nahm Yum: Recovery from aminoglycoside nephrotoxicity with continued drug administration. *Antimicrob Agents Chemother* **3**: 284-287, 1978
- 22) Gilbert DN, Houghton DC, Bennett WM, Plamp CE, Reger K and Porter GA: Reversibility of gentamicin nephrotoxicity in rats. Recovery during continuous drug administration (40397). *Proc Soc Exp Biol Med* **160**:

- 99-103, 1979
- 23) Chaudry IH, Clemens MG and Baue AE: Alterations in cell function with ischemia and shock and their correction. *Arch Surg* **116**: 1039, 1981
- 24) Chaudry IH: Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction. *Am J Physiol* **245**: R117-R134, 1983
- 25) Atkinson DE: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter, interaction with feed back modifiers. *Biochem* **7**: 4030-4034, 1968
- 26) 島原康行: 肝ミトコンドリア機能よりみた, 出血性ショックおよびエンドトキシンショックにおける実験的研究. *Arch Jpn Chir* **51**(3): 460-480, 1982
- 27) Humes HD, Weinberg JM and Knauss TC: Clinical and Pathophysiologic aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* **2**: 5-29, 1982
- 28) Simmons CF Jr, Bogusky RT and Humes HD: Inhibitory effects of gentamycin on renal mitochondrial oxidative phosphorylation. *J Pharmacol Exp Ther* **214**: 709-715, 1980
- 29) Weinberg JM and Humes HD: Mechanisms of gentamycin-induced dysfunction of renal cortical mitochondria. 1. Effect on mitochondrial respiration. *Arch Biochem Biophys* **205**: 222-231, 1980
- 30) Sumpio BE, Chaudry IH and Baue AE: Reduction of the drug-induced nephrotoxicity by ATP-MgCl. 1. Effects on the cis-diamminedichloroplatinum-treated isolated perfused kidneys. *J Surg Res* **38**: 429-437, 1985
- 31) Sumpio BE, Chaudry IH and Baue AE: reduction of the drug-induced nephrotoxicity by ATP-MgCl. 2. Effects on gentamycin-treated isolated perfused kidneys. *J Surg Res* **38**: 438-445, 1985
- 32) Trifilis AL, Kahng MW and Trump BF: Metabolic studies of HgCl₂-induced acute renal failure in the rat. *Exp Molec Pathol* **35**: 14-24, 1981
- 33) Rasmussen HH and Ibels LS: Acute renal failure: Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med* **73**: 211-218, 1982
- 34) Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ and Harrington JT: Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am J Med* **74**: 243-248, 1983
- 35) Bennett WM, Hartnett MN, Gilbert DN, Houghton D and Porter GA: Effect of sodium intake on gentamycin nephrotoxicity in the rat. *Pro Soc Exp Biol Med* **151**: 736-738, 1976
- 36) DeBroe ME: Prevention of aminoglycoside nephrotoxicity. *Proc EDTA-ERA* **22**: 959-973, 1985

(1987年10月13日迅速掲載受付)