

片腎障害時における Gentamicin の腎毒性 に関する実験的研究

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎 重教授）

金 田 州 弘

EXPERIMENTAL STUDIES ON NEPHROTOXICITY OF GENTAMICIN IN UNILATERAL RENAL DYSFUNCTION

Kunihiro KANEDA

From the Department of Urology, Osaka Medical School, Takatsuki-city, Osaka, Japan

(Director: Prof.S. Miyazaki)

To clarify the effect on each kidney of the administration of a nephrotoxic antibiotic when there is unilateral renal dysfunction, 20 mg/kg/day of gentamicin (GM) was continuously administered to rabbits who each had complete ligation of one ureter. The results were as follows:

The ^{131}I -hippuran uptake of the renal cortical slices used as an indicator of renal dysfunction well reflected the degree of the dysfunction of the renal tubules. It may be used as an indicator of the renal dysfunction of a degree lower than that causing increase of serum creatinine and BUN.

When 20 mg/kg/day of GM was continuously administered to the rabbits with unilateral renal dysfunction, the condition of the dysfunctional kidney was aggravated by GM up to the 4th day; after the 7th day the contralateral kidney (intact kidney) was affected by the drug. When 20 mg/kg/day of GM was continuously administered for two weeks to the rabbits with unilateral renal dysfunction and then discontinued, the slightly increased serum creatinine and BUN were almost normalized after one week. However, the hippuran uptake of the contralateral kidney and the histological findings disclosed an effect of GM even after 4 weeks.

When WIT is given to the dysfunctional kidney, the damage it causes, which is reversible in the normal kidney, may become irreversible. Therefore, it is necessary to study and determine the WIT tolerated depending on the degree of kidney damage.

Key words: Unilateral renal dysfunction, Hippuran uptake, Aminoglycoside antibiotics, Nephrotoxicity, WIT

緒 言

streptomycin, dihydrostreptomycin, neomycin, kanamycin, gentamicin, sisomicin, tobramycin および amikacin などの aminoglycoside 系抗生物質は程度の差こそあれ、すべて副作用として ototoxicity, vestibulotoxicity および nephrotoxicity を有している。このような aminoglycoside 系抗生物質の腎毒性は動物実験からもあきらかにされており、臨床例も多く報告されている。総腎機能低下時に aminoglycoside 系抗生物質を投与する場合にはどの

ような注意が重要であるかについての研究は多く、とくに腎機能と薬剤の血中濃度との関係や、投与量などについての報告も多い。しかし、片側腎機能障害時に aminoglycoside 系抗生物質を投与すると、それぞれの腎がどのような影響を受けるかについて検討した報告は少ない。泌尿器科領域においては、臨床上市側腎機能障害を有する患者に aminoglycoside 系抗生物質を投与する機会は非常に多い。

そこで、著者はこの問題を解明するために、実験 I として、家兎の 1 側尿管を結紮切断して当該腎に障害を起こさせたのち、aminoglycoside 系抗生物質のな

かでもその代表的薬剤である gentamicin を連続投与して、本剤のそれぞれの腎に与える影響について検討した。

実験Ⅱとしては、gentamicin 連続投与後一定期間休業した場合の腎の状態、そして実験Ⅲとして、薬剤により惹起された障害腎に新たに障害（温阻血を用いた）を与えた時の腎の状態について検討した。

薬剤による腎の障害の程度を知る方法としては、従来血清クレアチニンおよび BUN の測定、腎クリアランス法、腎の組織学的検査などがおこなわれている。しかし、血清クレアチニンや BUN は糸球体濾過率が正常の30%以下になった時にはじめて上昇しはじめることが知られている。そこで、血清クレアチニンや BUN が上昇するまでに至らない程度の薬剤による腎障害を知る方法として、著者は尿細管機能を鋭敏にあらわすとされている腎切片の Hippuran uptake を腎障害の指標として本研究をおこなった。

実験対象

約 3 kg の雄家兎を用いて 10 mg/kg のネブタール麻酔下に正中切開で開腹し、左側尿管を腎下極の高さで結紮切断したのち腹壁を閉じる。以上の処置によって、左腎が急性水腎症の状態となった片腎障害家兎を本研究の対象とした。

実験方法

1) 実験Ⅰ：実験対象の項に記した片腎障害家兎に、尿管閉塞作製当日から gentamicin (以下 GM と略す) 20 mg/kg/day を連日筋肉内注射した。GM 投与翌日および 4 日目、7 日目、14 日目にそれぞれ屠殺し、両側腎を摘出して腎皮質切片の hippuran uptake を測定し組織学的検査および血液生化学的検査をおこなった。対照としては、NaCl 1 ml/kg/day を連日筋肉内注射した家兎を用いた。

2) 実験Ⅱ：実験Ⅰと同様の片腎障害家兎に、GM 20 mg/kg/day を14日間連続筋肉内注射した。その後、休業して 1, 2, 3 および 4 週間後にそれぞれ屠殺し、両側腎を摘出して腎皮質切片の hippuran uptake を測定し、組織学的検査および血液生化学的検査をおこなった。

3) 実験Ⅲ：前記と同様な片腎障害家兎に、GM 20 mg/kg/day を 14 日間連続筋肉内注射した。GM によって障害が惹起された非閉塞腎（右腎）に対して、さらに障害を与えることを目的として血流遮断をおこなった。すなわち、この非閉塞腎（右腎）に 30, 60, 90 および 120 分間の温阻血（以下 WIT と略す）を与

Table 1. Cross-Taggart 液の組成

0.3 M	sodium chloride	0.87 ml
0.1 M	sodium phosphate buffer of pH 7.4	0.2 ml
0.3 M	potassium chloride	0.36 ml
0.02 M	calcium chloride	0.1 ml
0.001 M	sodium PAH	0.2 ml
water : final volume to 2.7 ml		

えたのち、ただちに右腎を摘出して腎皮質切片の Hippuran uptake を測定するとともに組織学的検査をおこなった。つぎに、このような障害腎に対して WIT 後血流を再開した時の腎の状態を検討するために、右腎に 60 分間の WIT を与えたのち血流を再開し、1 週間後屠殺して摘出した右腎の腎皮質切片の Hippuran uptake を測定し、組織学的検査および血液生化学的検査をおこなった。対照としては、GM を投与していない片腎障害家兎を用いた。

4) 腎切片の hippuran uptake の測定方法：摘出した家兎腎はただちに被膜を剥ぎ、数個の小片に分割して 4℃ に冷却した Cross-Taggart 液 (Table 1) に浸漬する。ついで、冷却した Stadie-Riggs microtome の上で、この小片の皮質から厚さ 0.2 mm, 重さ 0.01 g 程度の薄切片を作製する。この切片を Cross-Taggart 液に 20 μ Ci 131 I-hippuran/l を含んだ培養液の中に入れて、25℃の waterbath の中で 60 分間 100 cycle/min. で振動させながら incubate する。incubation 終了後腎切片を充分に脱水して counting vial に移し、5%-trichloroacetic acid 1 ml を加える。同時に培養液からも 1 ml を別の counting vial に移して、両者を 60 秒間 gamma-scintillation counter でそれぞれの radioactivity を測定する。腎切片の 131 I-hippuran uptake は腎皮質切片 (slice) と培養液 (medium) の radioactivity の比 (以下 S/M ratio と略す。S/M ratio = $\frac{\text{counts/min.}}{\text{counts/min.}} \times \frac{\text{g. wet weight cortical slices}}{\text{ml incubation medium}}$) であらわす (Fig. 1)。以上の方法は Cross-Taggart¹⁾ の方法を改良したものである。

実験結果

1) 実験Ⅰ：正常家兎の腎切片の S/M ratio は 17.5 ± 2.5 であり、左右の腎に有意差は認められなかった。

Fig.2 は GM 投与群および対照群の非閉塞腎（右

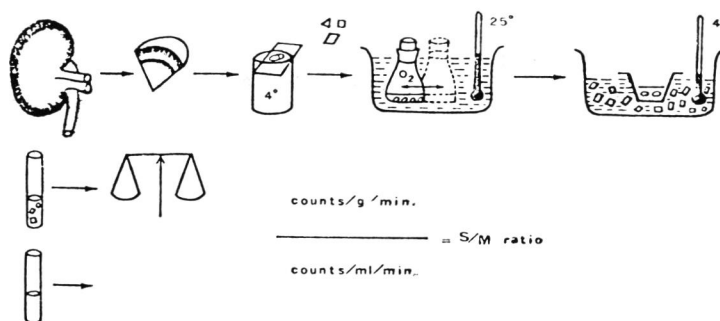


Fig. 1. 腎切片の hippuran uptake 測定方法

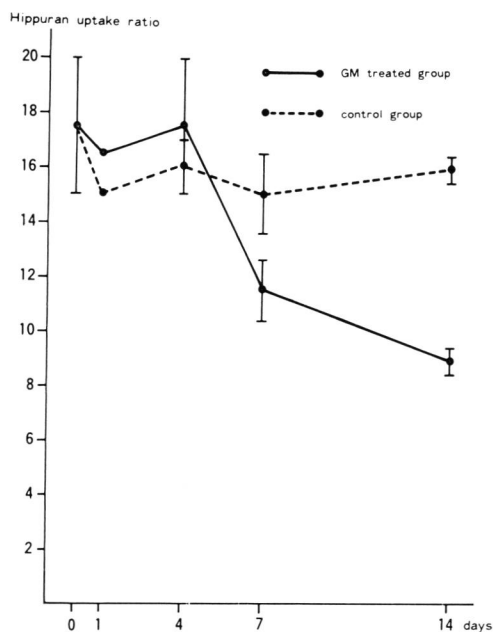
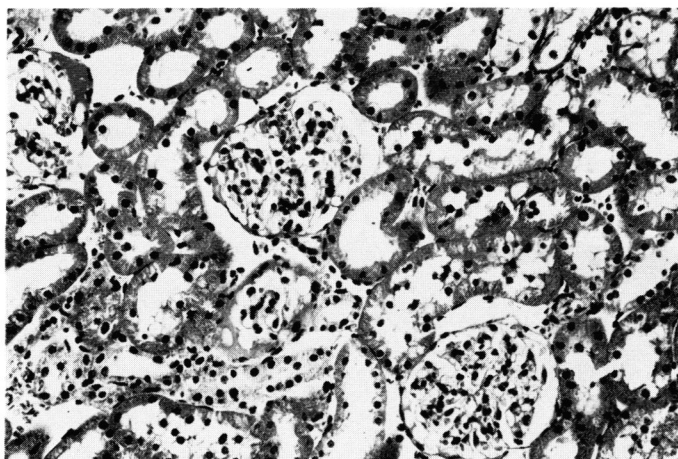


Fig. 2. 非閉塞腎（右腎）の hippuran uptake

腎)の S/M ratio を示したものである。GM 投与群では4日目まで S/M ratio は正常範囲内にあるが、7日目 11.5±1.1, 14日目 9.0±0.5 となり、それぞれ正常値の65.7%および48.5%であり、有意に低下していた ($p<0.05$)。対照群の非閉塞腎(右腎)の S/M ratio は14日目まで正常範囲にあった。

組織学的には、GM 投与群の7日目の右腎では近位尿細管上皮の混濁腫脹、空胞変性および好酸性変性が認められ、遠位尿細管上皮は扁平化する傾向が認められた。しかし、糸球体には著しい変化は認められなかった (Fig.3)。GM 投与群の14日目では、近位尿細管上皮の腫大および混濁腫脹が著明で、空胞変性もかなり強く認められた。しかし、遠位尿細管上皮および糸球体の変化は Fig. 3 とほぼ同程度であった (Fig. 4)。いっぽう、対照群の右腎は組織学的に14日目まで正常であった。腎切片の S/M ratio および組織学的所見から、GM 投与群の非閉塞腎(右腎)は投与7日目で GM によって障害を受けており、14日目ではその障害がより著明であった。


Fig. 3. GM 投与7日目の非閉塞腎（右腎）の組織像 (H. E., $\times 100$)

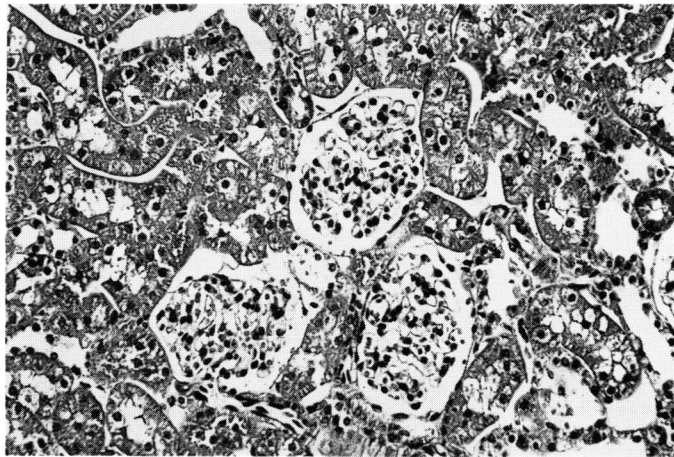


Fig. 4. GM 投与14日目の非閉塞腎（右腎）の組織像（H.E., ×100）

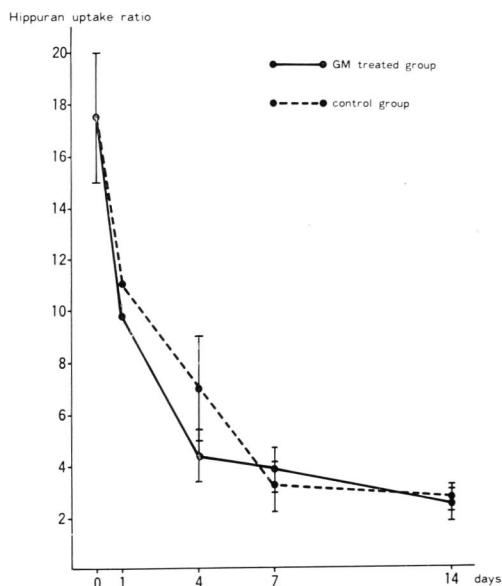


Fig. 5. 閉塞腎（左腎）の hippuran uptake

Fig. 5 は GM 投与群および対照群の閉塞腎（左腎）の S/M ratio を示したものである。GM 投与群および対照群の S/M ratio は、投与翌日ではそれぞれ 9.8, 11.0 と低下していたが、両群間に有意差はみられなかった。しかし、4日目では GM 投与群 4.4 ± 1.0 , 対照群 7.0 ± 2.0 であり、GM 投与群が有意に低下していた ($P < 0.05$)。GM 投与群の7日目および14日目の S/M ratio はそれぞれ 3.8 ± 0.8 , 2.5 ± 0.7 であり、対照群の7日目および14日目のそれは 3.2 ± 1.1 , 2.7 ± 0.5 であって、7日目以後では両群間に有意差は認められなかった。

組織学的には GM 投与群の投与4日目の閉塞腎

（左腎）では、遠位尿細管の著しい拡張がみられ、近位尿細管上皮はかなり強く腫大し、混濁腫脹も認められたが、糸球体にはあきらかな変化は認められなかった (Fig. 6)。対照群の4日目の閉塞腎（左腎）でも、Fig. 6 と同様に遠位尿細管の著しい拡張がみられた。近位尿細管上皮の腫大は認められたが、薬剤の影響と考えられる混濁腫脹はほとんど認められなかった (Fig. 7)。GM 投与群および対照群の7日目の閉塞腎（左腎）の組織学的所見は、遠位尿細管の拡張が高度であり、近位尿細管にまでおよんでいた。近位尿細管の構築はくずれ、混濁腫脹や空胞変性がみられ、また尿円柱が散見されたが、組織学的に両群間に有意差は認められなかった。14日目の左腎の組織学的所見では、GM 投与群および対照群とも高度の水腎症の所見が同程度に認められた。以上のように、腎切片の S/M ratio および組織学的所見から、GM 投与群の閉塞腎（左腎）は投与4日目までは尿管閉塞による障害と同時に GM による影響をも受けたものと考えられる。しかし、7日目以後では尿管閉塞による障害のみが顕著となり、GM 投与による影響はわからなかった。

Fig. 8 および Fig. 9 は、GM 投与群の投与期間中の血清クレアチニンおよび BUN の推移を示したものである。投与前血清クレアチニンおよび BUN はそれぞれ 1.2 ± 0.2 mg/dl, 21.3 ± 5.3 mg/dl であった。血清クレアチニンは、GM投与7日目および14日目にそれぞれ 1.7 ± 0.4 mg/dl, 2.0 ± 0.6 mg/dl と上昇しており、BUN もそれぞれ 27.1 ± 7.1 mg/dl, 30.1 ± 6.2 mg/dl と上昇していた。血清クレアチニンおよび BUN とも GM 投与7日目で上昇の傾向が認められ、14日目では正常範囲を軽度にくこえて血液生

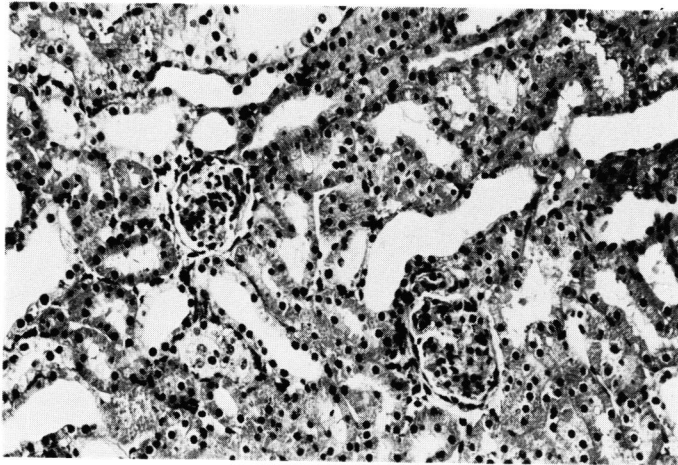


Fig. 6. GM 投与4日目の閉塞腎（左腎）の組織像（H.E., ×100）

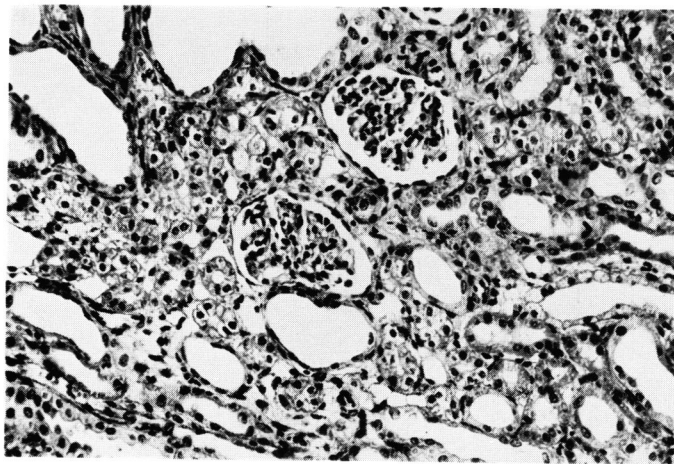


Fig. 7. 対照群4日目の閉塞腎（左腎）の組織像（H.E., ×100）

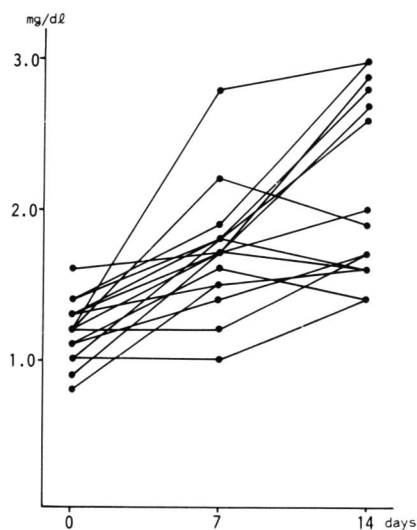


Fig. 8. GM 投与中の s-creatinine

化学的にも顕著ではないが腎機能障害が惹起されたことを示唆している。対照群では、全経過を通じて血清クレアチニンおよび BUN とともに正常範囲内であって、上昇傾向はみられなかった。

2) 実験Ⅱ：片腎障害家兎に GM 20 mg/kg/day を14日間連続投与し、そののち1, 2, 3および4週間休薬した時の両側腎の S/M ratio を Fig.10 に示した。GM 14日間連続投与した直後の非閉塞腎（右腎）の S/M ratio は 9.0 ± 0.5 であったが、休薬1週間後で 12.0 ± 2.0 となった。休薬2, 3および4週間後においてもそれぞれ 12.3 ± 0.2 , 12.4 ± 0.5 および 11.0 ± 1.0 であり、休薬1週間後と同じ程度の値であった。いっぽう、閉塞腎（左腎）の S/M ratio は、GM 投与直後の低値 (2.5 ± 0.7) が休薬4週間後まで持続し、著しく腎機能が障害された状態のまま経過しているものと考えられる。

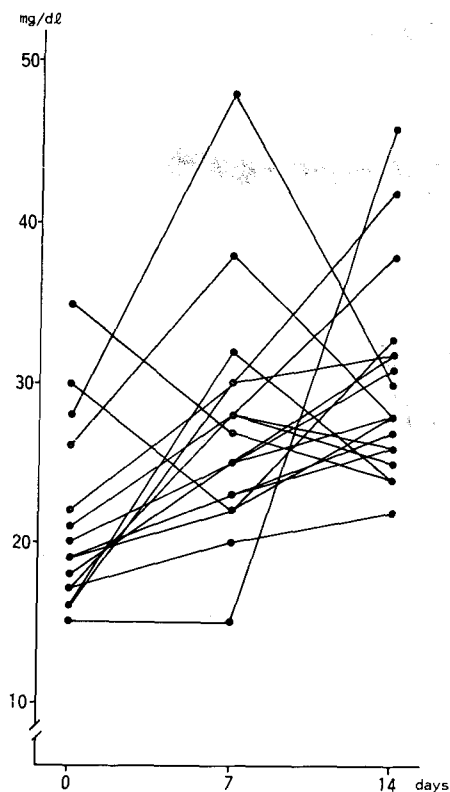


Fig. 9. GM 投与中の BUN

組織学的には、休薬1週間後の非閉塞腎（右腎）では14日間連続投与直後（Fig. 4）に比較して、近位尿細管上皮の腫大や空胞変性はかなり軽減して回復の傾向が認められたが、近位尿細管上皮の混濁腫脹はかなり残存していた（Fig. 11）。また、休薬4週間後でも休薬1週間後（Fig. 11）と同様の所見が認められた。以上の所見から、GMによって障害された非閉塞腎（右腎）は休薬1週間後で回復の傾向を示すが、休薬4週間後でもなお休薬1週間後と同じ程度の障害が残存し、回復していないことがわかった。

GM 連続投与後休薬した時の血清クレアチニンおよび BUN の推移をそれぞれ Fig. 12 および Fig. 13 に示した。休薬1週間後に血清クレアチニンおよび BUN はそれぞれ 1.5 ± 0.7 mg/dl, 25.3 ± 4.8 mg/dl とほぼ正常範囲に回復し、以後4週間後まで正常範囲内の値が持続した。血液生化学的には、腎機能はほぼ正常に回復したものと考えられる値を示している。

3) 実験Ⅲ：片腎障害家兎に GM 20 mg/kg/day を14日間連続投与したのちの非閉塞腎（右腎）に、血流を遮断して 30, 60, 90 および 120分間の WIT を与えた直後の S/M ratio を Fig. 14 に示した。WIT

直前の右腎の S/M ratio は 9.0 ± 0.5 であり、WIT 30分9.5, 60分10.2, 90分9.5, 120分6.8であって、120分で有意に低下していた（ $P < 0.05$ ）。対照群に同様の WIT を与えた直後の S/M ratio は、30分17.0, 60分16.5, 90分16.0, 120分13.0 であり、90分までは正常範囲にあったが120分で有意に低下していた（ $P < 0.05$ ）。以上のように、両群とも WIT 120分の S/M ratio のみが有意に低下していたが、その低下の割合は同程度であった。すなわち、WIT 直後の S/M ratio からは、GM 投与群が WIT によってとくに強い影響を受けたのではなく、対照群と同じような影響を受けたものと考えられる。

実験Ⅱにおいて、GM 連続投与後休薬すれば非閉塞腎（右腎）の S/M ratio は1週間後に 9.0 ± 0.5 から 12.2 ± 2.0 と回復の傾向を示した。しかし、この右腎に60分の WIT を与えたのち血流を再開して、1週間後に測定した S/M ratio は6.0と大きく低下していた（Fig. 15）。血流再開1週間後の生存率でも WIT が60分の時、対照群は100%であるのに対して、GM 投与群では50%以下であった。

対照群の非閉塞腎（右腎）に60分の WIT を与えた直後の組織像では、尿管および糸球体はほぼ正常であった（Fig. 16）。GM 投与後60分の WIT を与えた非閉塞腎（右腎）の組織像では、近位尿細管上皮の著しい腫大、混濁腫脹および好酸性変性が認められ、とくに血流障害によると思われる空胞変性が高度に認められた（Fig. 17）。しかしながら、空胞変性を除く尿細管上皮の変化は、GM 14日間連続投与直後（Fig. 4）の所見とはほぼ同じであった。この腎に60分間の WIT を与え、血流を再開した1週間後の組織像では、尿細管上皮はきわめて高度の好酸性変性におちいり、尿細管上皮が消失し、内腔に壊死物質を充満しているものも散見された。また、糸球体の変化も著明で、固有の構築を失い、好中球浸潤を伴っているものも多数みられた（Fig. 18）。

Fig. 19 および Fig. 20 は、血流再開1週間後の生存家兎の血清クレアチニンおよび BUN を示したものである。血清クレアチニンは 6.8 ± 3.6 mg/dl, BUN は 81.0 ± 19.3 mg/dl と著明に上昇した。障害腎に新たな障害として WIT を与えると、血流再開後その腎に不可逆的な変化が生じることを示している。

考 案

aminoglycoside 系抗生物質で臨床的に初めて使用されたのは1974年に発見された streptomycin であ

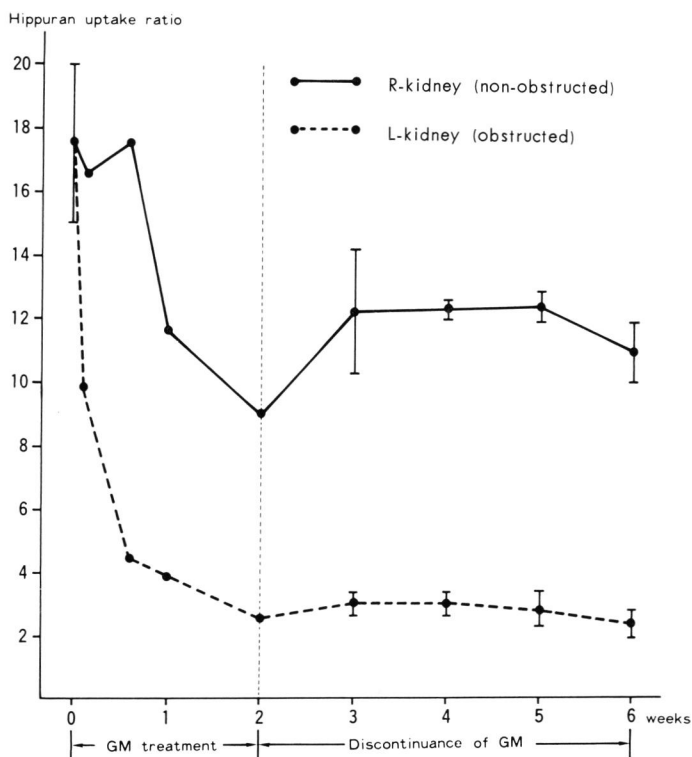
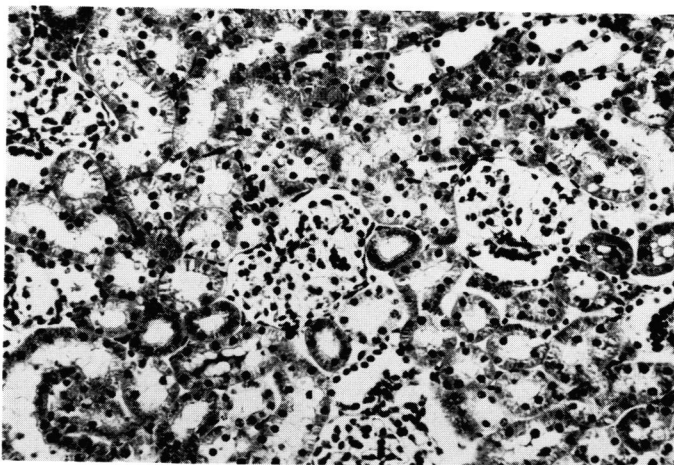


Fig. 10. GM 投与—休薬後の hippuran uptake

Fig. 11. GM 投与—休薬 1 週間後の非閉塞腎（右腎）の組織像 (H.E., $\times 100$)

る。以後つぎつぎに同系統の dihydrostreptomycin, neomycin, kanamycin, gentamicin が開発され、最近では sisomycin, tobramycin, amikacin などが使用されるに至っている。aminoglycoside 系抗生物質は、すべて副作用として腎毒性を有することが知られている²⁻⁶⁾。gentamicin が1962年に紹介されて以来、その腎毒性に関する研究も盛んにおこなわれ、

動物実験では Black ら⁷⁾、Bulger ら⁸⁾、Flandre ら⁹⁾ などによってその腎毒性が実証され、また中等度の腎機能障害から重篤な腎不全を引き起こした症例まで数多くの臨床例が報告されている¹⁰⁻¹³⁾。

aminoglycoside 系抗生物質投与時の腎の組織学的変化については、まず近位尿細管から侵されるさまざまな尿細管障害がおもなものとされている^{1-3, 14)}。尿

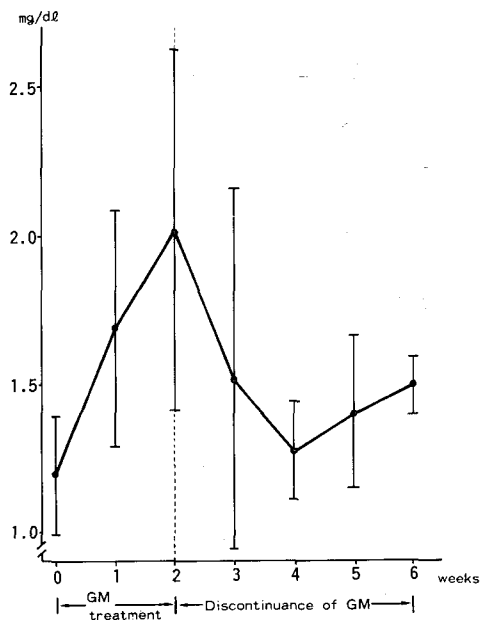


Fig. 12. GM 投与—休薬後の s-creatinine

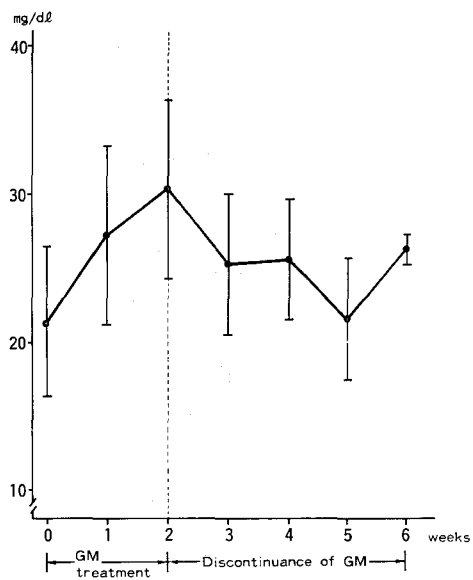


Fig. 13. GM 投与—休薬後の BUN

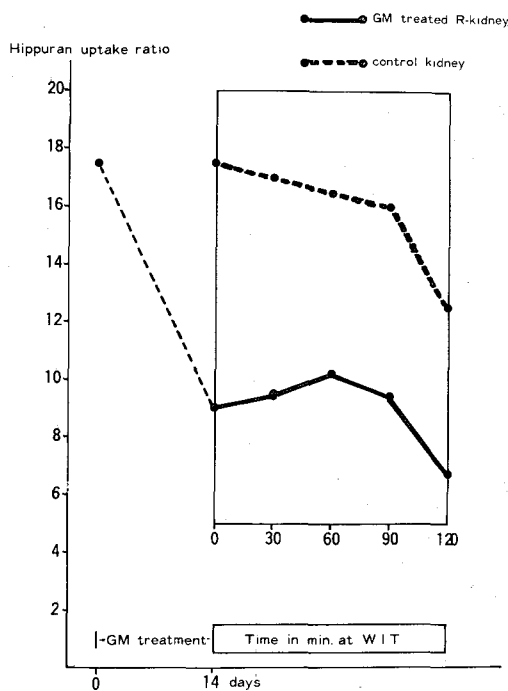


Fig. 14. GM 投与—WIT 直後の非閉塞腎 (右腎) の hippuran uptake

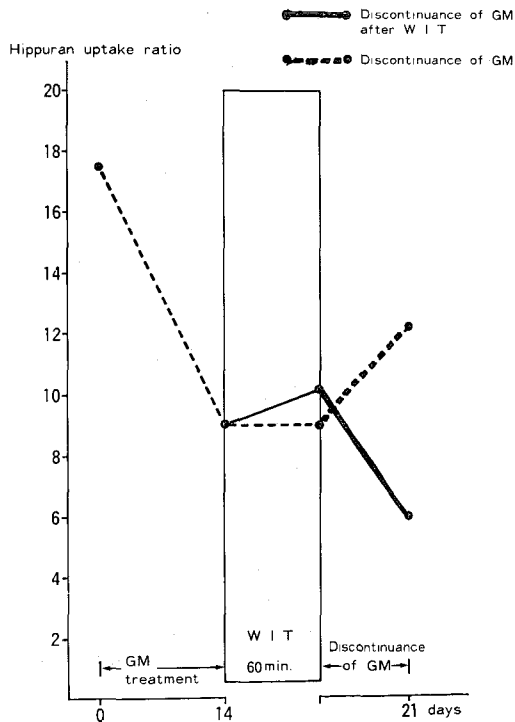


Fig. 15. GM 投与—WIT 60 min. および 血流再開1週間後の非閉塞腎 (右腎) の hippuran uptake

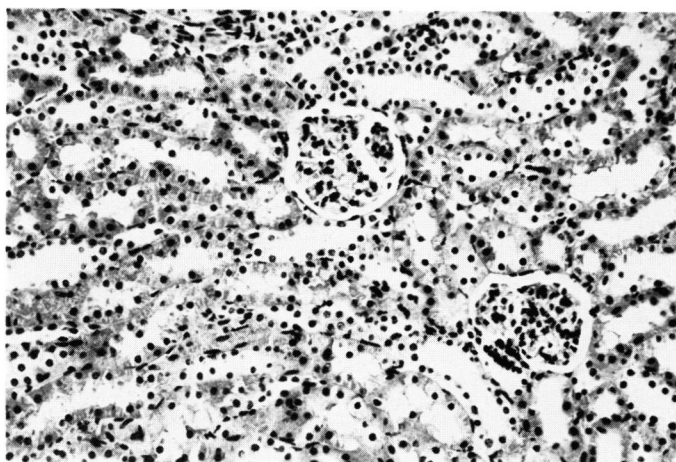


Fig. 16. 対照群. WIT 60 min. 直後の非閉塞腎（右腎）の組織像 (H.E., $\times 100$)



Fig. 17. GM 投与—WIT 60 min. 直後の非閉塞腎（右腎）の組織像 (H.E., $\times 100$)

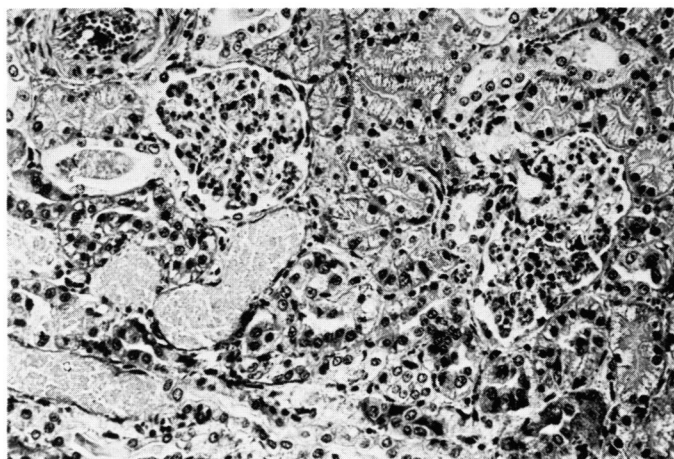


Fig. 18. GM 投与, WIT 60 min. および血流再開1週間後の非閉塞腎（右腎）の組織像 (H.E., $\times 100$)

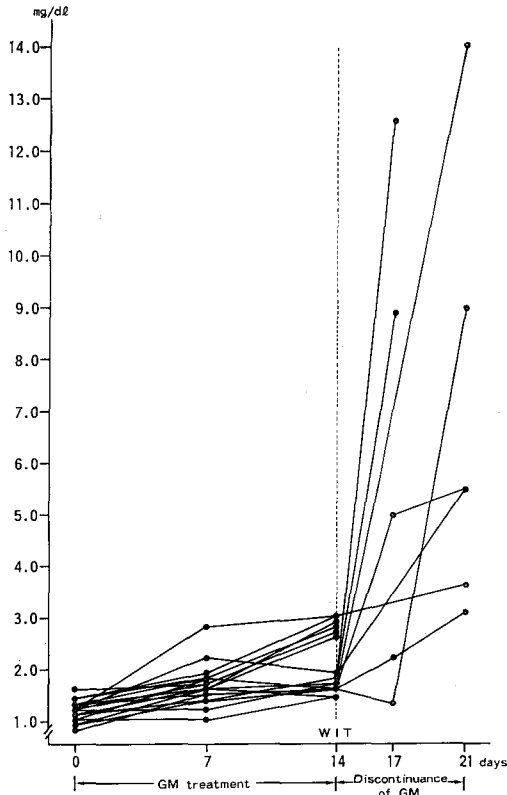


Fig. 19. GM 投与, WIT 60 min. および
血流再開 1 週間後の s-creatinine

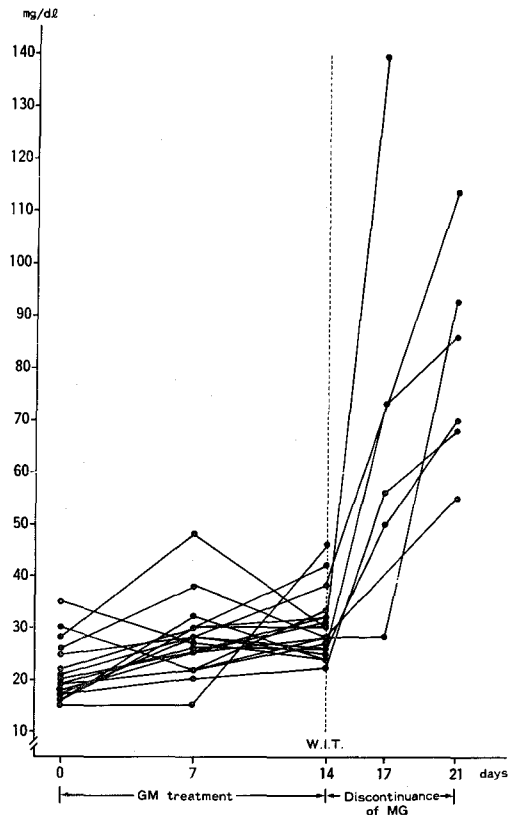


Fig. 20. GM 投与, WIT 60 min. および
血流再開 1 週間後の BUN

沈渣の異常を引き起こす上皮の変性および離脱などの軽度なものから、限局性または広範性の尿細管壊死、ときには急性腎不全を引き起こすものまで含まれているが、糸球体および血管系については変化がみられないと言われている^{2,3,12,15-17)}。

この腎毒性という副作用の発現は、これらの薬剤はすべて腎の糸球体から濾過排泄されること、腎がその重量に比して血液循環が盛んであるために薬剤の腎内濃度が高くなること、尿細管腔に排泄された薬剤は尿細管における水分などの再吸収のためさらに高濃度となって尿細管細胞に接触することなどによるものと考えられている^{2,3,18)}。

aminoglycoside 系抗生物質による腎毒性の臨床報告例の中には、薬剤投与前における腎機能障害の重要性を説くものも多く^{3,8,17,19,20)}、総腎機能障害時のaminoglycoside 系抗生物質投与に関する多くの研究報告がある。一般に、総腎機能障害が存在する時に腎から排泄される抗生物質を投与すると、その半減期が延長し、腎機能障害が助長されることが知られている

^{21,22)}。GM に関しても、Gingell ら²³⁾ は糸球体濾過率 (GFR) によって正常腎 (GFR>70 ml/min.), 中等度障害腎 (70 ml/min.>GFR>10 ml/min.), 高度障害腎 (10 ml/min.>GFR) と 3 群にわけて、GM 80 mg を筋注してその血中濃度を測定している。すなわち、血中濃度は 3 群とも投与後 30~120 分で最高となり、平均 7 ug/ml で有意差はないが、血中の停滞時間および量に差があり、正常腎では投与 8 時間後には 2 ug/ml となり、高度障害腎では 2~3 日のちでもなお 2 ug/ml 程度であったと報告している。

これらの研究から、現在では腎機能障害の程度によって投与する抗生物質の量、期間などが決められ、実際に臨床に適用されている^{21,22,24)}。

しかしながら、われわれは臨床 1 側腎に疾患を有する症例に対して抗生物質を投与する場合が少なくない。とくに 1 側腎にのみ感染があって抗生物質を投与する場合、その腎に感染以外に尿路閉塞などの基礎疾患を合併していることが多い。このような場合、aminoglycoside 系抗生物質 (gentamicin) を投与

するとそれぞれの腎がどのような影響を受けるのかについてはいまだ不明の点が多く、それを知る目的で今回の実験をおこなった。

本研究においては、家兎を用いて腎切片の ^{131}I -hippuran uptake を腎機能障害の程度を知る指標とした。腎尿細管において、hippuran とまったく同じ移動系を有するパラミノ馬尿酸（以下 PAH と略す）の排泄機構は、古くから多くの人々によって研究されている。Cross-Taggart¹⁾ は、家兎の腎の薄切片を培養して PAH が近位尿細管から分泌されることを発見した。Tune ら²⁵⁾ は PAH- ^3H を使用し、PAH の能動的分泌は近位尿細管の曲部と直部の両方に見出され、しかも前者が3倍多かったと報告している。Cortney ら²⁶⁾ は PAH- ^3H をラットに静注して、ネフロン近位部および遠位部の曲尿細管各部位を micropuncture してその分泌の状態を観察している。Wedeen ら^{27,28)} は、autoradiography で PAH- ^3H の近位尿細管における分泌を証明している。以上の諸家の見解から、PAH の移動過程を要約すれば、体外より入った PAH は腎の近位尿細管において大部分(90%)が尿細管細胞膜から能動輸送によって分泌される。そして、尿細管細胞内に入った PAH は蓄積されて有機物質輸送プールが形成される。このプールから濃度勾配に応じた(受動的)拡散過程で尿細管腔内に移動する。この transport system は多数の有機酸と同じで、細胞代謝によるエネルギー利用によるものであると言われている²⁹⁾。したがって、腎切片の hippuran uptake は尿細管の正常な生理作用のもとでのみおこなわれるわけである。Lannon ら³⁰⁾ は、この方法を腎の viability test として応用している。すなわち、保存腎の viability を O_2 -utilization, protein synthesis, そして腎切片の Hippuran uptake の3者で判定しているが、本法がもっとも感受性が高かったと報告している。以上から、腎切片の Hippuran uptake は腎尿細管機能をあらわす鋭敏な指標であると考えられるので、腎機能障害の程度を知るために今回の研究にはこれを用いた。

まず、片腎障害家兎に GM を連続投与したとき、それぞれの腎はどのような影響を受けるかを知る目的で、実験Ⅰをおこなった。その結果、左側に尿管閉塞を起こさせた片腎障害家兎に GM を連続投与すると、閉塞腎(左腎)の hippuran uptake は GM 投与4日目で GM 非投与群に比較して有意に低下したこと、そして組織学的所見にも尿管閉塞の影響以外に薬剤による影響がみられたことから、この時期には閉塞腎(左腎)が GM によって障害されたものと考えら

れる。Laszlo ら³²⁾ は犬を用いた実験で、尿管閉塞24時間後の腎血流量および糸球体濾過率はそれぞれ対照群の50%および27%であったと報告し、Hsu ら³³⁾ はラットを用いて、やはり尿管閉塞24時間後の腎血流量は69%に低下していたと報告している。Moody ら³⁴⁾ は犬を用いて、尿管閉塞後の腎血流量と尿管内圧とを測定しているが、最初は両者とも上昇し、ついで腎血流量は減少するが尿管内圧は上昇する。そしてそのちは時間の経過とともに両者とも減少すると述べている。これらの報告から、閉塞腎においては腎血流量や糸球体濾過率は減少するものの、閉塞腎が急性期であれば腎機能は存在し、GM は糸球体で濾過されて尿細管腔内に長時間停滞し、近位尿細管細胞を障害するものと考えられる。同様な実験は Lillie ら³⁵⁾ もおこなっており、彼らは片側尿管閉塞ラットに GM を連日投与し、 ^{14}C でラベルした inulin でそれぞれの腎のクリアランスを測定しているが、GM 投与群の閉塞腎のクリアランスは対照群に比して有意に低下したと報告している。GM 投与7日目以後においては、閉塞腎(左腎)の hippuran uptake および組織学的所見は両群とも同程度となり、この時期以後では水腎症の影響が近位尿細管までおよんで腎障害の主体となり、腎血流量の低下、薬剤クリアランスの低下をともなっており、GM による影響は少ないものと考えられる。

いっぽう、非閉塞腎(右腎)は GM 投与7日目で hippuran uptake が 11.5 ± 1.1 と対照群の 17.5 ± 2.5 に比較して有意に低下し、組織学的所見からもあきらかに GM による腎障害が生じ、14日目では障害の程度はいっそう高度となる。Kunin²¹⁾ は腎機能障害が存在する場合には、それぞれの腎の薬剤クリアランスはクレアチニン クリアランスと一致すると報告しているが、川上³⁶⁾ は片側に腎機能障害を有する臨床例について、腎機能障害の程度による薬剤クリアランスを検討している。すなわち、腎機能障害が高度となれば薬剤クリアランスはその腎のクレアチニン クリアランスよりも低値となり、むしろ対側の健側腎がクレアチニン クリアランスよりも高い薬剤クリアランスを示すと報告している。今回の著者の実験モデルの7日目以後は、この川上の報告の結果に合致するものと考えられる。すなわち、7日目以後では閉塞腎(左腎)が高度の障害腎となったため、GM は非閉塞腎(右腎)を高い薬剤クリアランスで通過し、この高濃度の GM が非閉塞腎を障害したものと考えられる。

以上から片腎障害症例に aminoglycoside 系抗生物質を投与する場合には、投与初期には障害側腎が強

く影響を受け、一定期間を経たのちは対側の健側腎が障害される可能性があり、臨床上当たえ1側腎のみに障害を有する患者であっても、薬剤の投与量や投与期間などを充分に考慮する必要がある、また腎機能の注意深い観察が必要であると考えられる。

GM 連続投与後一定期間休薬した場合の腎の状態を知る目的で、実験Ⅱをおこなった。GM 投与によって生じた腎の障害は、投与を中止すれば回復することが知られている^{8,9,10,37}。Kunin²⁾は抗生物質による腎毒性は、尿細管の再生能力によって投与を中止すれば可逆的なものであると述べている。GM 投与によって生じた腎障害が回復する期間と回復の程度を正確に知ることは、臨床的に非常に重要な意義がある。Kahn and Stein¹¹⁾は投与前血清クレアチニンおよびBUNが正常であった症例に、GM 50 mgを1日3回18日間投与し、血清クレアチニンは6.7 mg/dl, BUNは70 mg/dlと上昇し、投与中止後その回復に約半年を要したと報告している。Milman¹²⁾もGM 80 mgを1日3回連日投与したところ、投与後10日目から16日目に血清クレアチニンの上昇を来し、その回復に37日から150日を要した3症例を報告している。また、Falcoら¹⁶⁾およびKosekら¹⁴⁾も、GM投与による腎機能障害とその回復について報告している。しかし、GMによって生じた腎機能障害が回復する期間については一定していない。

実験Ⅰにおいて、片腎障害家兎にGM 20 mg/kg/dayを2週間連続投与すると、腎切片のhippuran uptakeおよび組織学的所見から、非閉塞腎(右腎)がGMによって障害を受けたことはあきらかであり、その時の血清クレアチニンおよびBUNはそれぞれ 2.0 ± 0.6 mg/dl, 30.1 ± 6.2 mg/dlであった。これらの家兎に対してGM投与を中止し、その腎障害の回復について検討したところ、休薬1週間後血清クレアチニンおよびBUNはそれぞれ 1.5 ± 0.7 mg/dl, 25.3 ± 4.8 mg/dlとほぼ正常値に回復し、休薬4週間後までその値が持続した。血液生化学的にはGMによって生じた腎機能障害は、すでに休薬1週間目で正常に回復したものと判断しうる。しかし、腎切片のhippuran uptakeについては、非閉塞腎(右腎)のそれは休薬1週間後には 9.0 ± 0.5 から 12.2 ± 2.0 と回復の傾向を示すが正常値までは回復せず、休薬4週間後まではほぼ同程度の値が持続し、休薬4週間後でも腎障害がなお残存していることを示している。組織学的にも休薬4週間後まで尿細管上皮の混濁腫脹、空胞変性が認められており、正常な状態にまで回復していない。

いっぽう、閉塞腎(左腎)については休薬による影響はみられず、hippuran uptakeは同程度の低値が持続し、組織学的にも高度の水腎症の所見が認められた。以上のことから、GMによって生じた腎機能障害は、血清クレアチニンおよびBUNのみでその回復を判定することは非常に危険であり、¹³¹I-hippuran uptakeの値からみれば、少なくとも投与中止4週間後でも腎障害は残存している。本実験によってGM投与による腎障害が正常に回復するまでの正確な期間は知りえなかったが、血清クレアチニン、BUNなどの血液生化学的所見のみから安易に薬剤の再投与をくり返すことは問題があり、今後さらに検討を要するものと考えられる。

薬剤により惹起された障害腎に新たに障害(WIT)を与えた時の状態を知る目的で、実験Ⅲをおこなった。正常腎に対して温阻血(WIT)を与えた時の腎障害に関する報告は多い^{30,38-40}。現在までの諸家の報告から^{30,38,40}、正常腎に対するWITのcritical timeは90分と考えられる。すでに腎機能障害を有する腎の血流を遮断して、手術操作をおこなわなければならない場合は、臨床に決して少なくない。障害腎に対してWITを与えた時の腎機能の推移について述べた報告は少ないが、その推移は障害腎に対するWITのcritical timeを知る上で非常に重要なことである。実験Ⅰにおいて、片腎機能障害家兎にGM 20 mg/kg/dayを2週間連続投与すると、非閉塞腎(右腎)はGMによって障害が生じることがあきらかとなった。このような腎をWITを与える障害腎として用いた。この障害腎に対してさまざまな長さのWITを与え、WIT直後のHippuran uptakeを測定したところ、WITの長さに比例して対照群と同じようなWITの影響を受け、とくに著しい低下を示さなかった。しかしながら、この障害腎に60分間のWITを与え、血流を再開して経過をみると、対照群と比較して生存率は低下し、hippuran uptakeも著明に低下した。組織学的にも障害が増強され、血清クレアチニンおよびBUNの高度の上昇を認めた。このことは、このような腎に対して対照群が十分に回復しうる程度の短時間のWITを与えた時、血流再開後に不可逆的な障害が生じることを示しているものと考えられる。したがって、障害腎にWITを加えなければならない時には、その時間をできるだけ短縮するように努力すべきであり、またWIT中に腎を冷却するなどの腎保護の処置をおこなうようにすべきであろう。

結 語

片腎機能障害時に腎毒性を有する抗生物質を投与すると、それぞれの腎がどのような影響を受けるかをあらかじめするため、1側尿管完全閉塞家兎に GM 20 mg/kg/day を連続投与してつぎの結果を得た。

(1) 本研究において腎機能障害の指標として用いた腎切片の ^{131}I -hippuran uptake は、尿管障害の程度をよく反映した。血清クレアチニンおよび BUN が上昇するまでにいたらない程度の腎障害の指標となりうるものと考えられる。

(2) 片腎機能障害家兎に GM 20 mg/kg/day を連続投与すると、投与4日目までは障害腎が GM によって強く障害を受け、7日目以後では健側腎（対側腎）が障害された。

(3) 片腎機能障害家兎に GM 20 mg/kg/day を2週間連続投与後休薬すると、正常値をこえていた血清クレアチニンおよび BUN は1週間後にはほぼ正常化するが、腎切片の hippuran uptake および組織学的所見は4週間後でもなお GM による腎障害が残存した。

(4) 障害腎に WIT を与えた時には、正常腎では可逆的な腎障害が不可逆的となる危険性があり、WIT を与える際には腎の障害の程度に応じて許容されると考えられる。

本論文の要旨は第20, 22回日本腎臓学会および第27, 28回泌尿器科中部連合総会において発表した。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を賜った恩師宮崎 重教授に深謝し、また直接御指導頂きました沼田正紀講師ならびに組織診断に際し御指導頂きました第一病理学教室黒川彰夫講師に深謝します。

文 献

- 1) Cross RJ and Taggart JV: Renal tubular transport: Accumulation of p-aminohippurate by rabbit kidney slices. *Am J Physiol* **161**: 181, 1950
- 2) Kunin CM: Nephrotoxicity of antibiotics. *JAMA* **202**: 132, 1967
- 3) Schreiner GE and Maher JF: Toxic nephropathy. *Amer J Med* **33**: 409, 1965
- 4) 上田 泰・松本文夫: 抗生剤の副作用. 臨床と研究 **53**: 1, 1976
- 5) Jackson GG: Present status of aminoglycoside antibiotics and their safe effective use. *Chem Ther* **1**: 200, 1977
- 6) Kumin GD: Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin—a prospective study. *JAMA* **244**: 1808, 1981
- 7) Black J, Calesnick B, Williams D and Weinstein MJ: Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* **147**: 138, 1963
- 8) Bulger RJ, Sidell S and Kirby WMM: Laboratory and clinical studies of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Ann Intern Med* **59**: 593, 1963
- 9) Flandre O and Damon M: In Gentamicin first international symposium, PP. 47, Schwabe & CO., Basel, 1967
- 10) Abramowicz M and Edelmann CH Jr: Nephrotoxicity of anti-infective drugs. *Clin Pediat* **7**: 389, 1968
- 11) Kahn T and Stein RM: Gentamicin and renal failure. *Lancet* **I**: 498, 1972
- 12) Milman N: Renal failure associated with gentamicin therapy. *Acta med scand* **196**: 87, 1974
- 13) Wilfert JN, Burke JP, Bloomer HA and Smith CB: Renal insufficiency associated with gentamicin therapy. *J Infect Dis Suppl* **124**: 148, 1971
- 14) Kosek JC, Mazze RI and Cousins MJ: Nephrotoxicity of gentamicin. *Lab Invest* **30**: 48, 1974
- 15) Bobrow SN, Jaffe E and Young RC: Anuria and acute tubular necrosis associated with gentamicin and cephalothin. *JAMA* **222**: 1546, 1972
- 16) Falco FG, Smith HM and Arcieri GH: Nephrotoxicity of aminoglycosides and gentamicin. *J Infect Dis* **119**: 406, 1969
- 17) Klinknecht D, Ganeval D and Droz D: Acute renal failure after high gentamicin and cephalothin. *Lancet* **i**: 1129, 1973
- 18) Kunin CM: Absorption, distribution, excretion and fate of kanamycin. *Ann N Y Acad Sci* **132**: 811, 1966
- 19) Bergan T, Brodwall EK and Øyri A: Renal excretion of gentamicin in chronic pyelone-

- phritis. *Acta med scand* **189**: 1, 1971
- 20) Chisholm GD, Calman JS, Waterworth PM and Reis ND: Distribution of gentamicin in body fluid. *Brit med J* **2**: 22, 1968
- 21) Kunin CM: A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. *Ann Intern Med* **67**: 151, 1967
- 22) Bennett WM, Singer I and Coggins CH: Guide to drug usage in adult patients with impaired renal function. *JAMA* **223**: 991, 1973
- 23) Gingell JC and Waterworth PM: Dose of gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment. *Brit Med J* **2**: 19, 1968
- 24) 山作房之輔: 腎機能障害時の感染症に対する抗生剤の使用法. *臨床成人病* **6**: 95, 1976
- 25) Tune BM, Burg MB and Patlack CS: Characteristics of p-aminohippurate transport in proximal renal tubules. *Am J Physiol* **217**: 1057, 1969
- 26) Cortney MA, Mylle M, Lassiter WE and Gottschalk CW: Renal tubular transport of water, solute, and PAH in rats loaded with isotonic saline. *Am J Physiol* **209**: 1199, 1965
- 27) Wedeen RP and Thier SO: Intrarenal distribution of nonmetabolized amino acids in vivo. *Am J Physiol* **220**: 507, 1971
- 28) Wedeen RP and Weiner B: The distribution of p-aminohippuric acid in rat kidney slices. I. Tubular localization. *Kidney Intern* **3**: 205, 1973
- 29) 藤本 守: 尿細管による分泌. *生理学大系*. IV-2 (吉村寿人, 緒方維弘編) 427, 医学書院, 東京, 1972
- 30) Lannon SG, Bricks I and Dossetor JB: Viability testing of kidney for transplantation. *Invest Urol* **9**: 180, 1971
- 31) Lapkin R, Cohen L and Kaloyanides GJ: Effect of gentamicin (G) on PAH uptake by rat kidney slices. *Fed Proc* **34**: 408, 1975
- 32) Laszlo K, Juszko J and Balint P: Intrarenal hemodynamics in postobstructive diuresis in the dog. *Acta Physiol Acad Sci Hung* **53**: 409, 1979
- 33) Hsu CH, Kurtz TW, Rosenweig J and Weller JM: Intrarenal hemodynamics and ureteral pressure during ureteral obstruction. *Invest Urol* **14**: 442, 1977
- 34) Moody TE, Vaughan ED Jr and Gillenwater JY: Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral ureteral occlusion. Implication for changing sites of increased renal resistance. *Invest Urol* **13**: 246, 1975
- 35) Lillie DB, Karafin L and Kendall AR: Experimental evidence of increased ipsilateral gentamicin nephrotoxicity after unilateral ureteral obstruction. *Urol* **17**: 249, 1981
- 36) 川上 隆: 片腎障害時における薬剤の排泄動態について. *日泌尿会誌* **61**: 772, 1970
- 37) Foulks EG: Kinetics of p-aminohippurate secretion in the rabbit. *Am J Physiol* **205**: 1019, 1963
- 38) Dahlager JI and Bilde T: The uptake of hippuran in kidney slices. *Scand Urol Nephrol* **10**: 120, 1975
- 39) Cuppage FE, Neagoy DR and Tate A: Repair of the nephron following temporary occlusion of the renal pedicle. *Lab Invest* **17**: 660, 1967
- 40) Takenaka M, Tatsukawa Y, Yamane S, Tanaka I, Dohi K, Ezaki H, Yamada K and Kawasaki T: An experimental model to test the viability of ischemic kidney. *Transplantation* **30**: 311, 1980

(1982年7月30日迅速掲載受付)