

単純性腎嚢胞液中への amikacin の移行について

—特に substrate-labeled fluorescent immunoassay 法による検討—

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任：久住治男教授)

大川 光央・元井 勇・岡所 明

平野 章治・久住 治男

THE TRANSFER OF AMIKACIN INTO THE SIMPLE RENAL CYST

Mitsuo OHKAWA, Isamu MOTOI, Akira OKASHO,

Shoji HIRANO and Haruo HISAZUMI

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. H. Hisazumi)

Acute infection in simple renal cysts is said to be considerably resistant to all forms of chemotherapy. Following the intramuscular injection of amikacin, the levels of amikacin in the cyst fluid, serum and urine of 11 patients with simple renal cysts were quantitatively determined using the substrate-labeled fluorescent immunoassay kit and microbiological assay system. The cyst fluid samples were obtained by means of percutaneous puncture or surgical approach. A biochemical analysis of the fluid samples revealed that the electrolyte composition and protein concentration of the fluid are similar to those of the interstitial fluid. Despite there being an adequate concentration in the urine and serum, there was no evidence of amikacin in the fluid samples. These data may explain why the infection in the cysts is highly resistant to chemotherapy.

Key words: Simple renal cyst, Amikacin, Substrate-labeled fluorescent immunoassay

はじめに

単純性腎嚢胞に感染を合併することはあまり多いとはいえないが、一度感染が生ずると保存的治療はきわめて困難であるといわれており^{1,2)}、われわれもその1例を経験している³⁾。保存的治療、すなわち化学療法により治癒せしめない理由の1つとして、嚢胞液中への抗菌剤の移行が充分でないことが考えられている。われわれは、アミノグリコシド系抗生剤の1つである amikacin (AMK) について単純性腎嚢胞液中への移行を検討するとともに、嚢胞液の生化学的検索もおこなったのでその成績を報告する。

対象および方法

1. 対象

単純性腎嚢胞に対して、経皮的嚢胞穿刺あるいは嚢胞壁切除が施行された男子9例、女子2例の計11例を

対象とした。なお、腎癌に合併した1例(症例 No.4)では腎摘除術が施行された。対象症例の年齢は平均62.3歳で、そのほかの体重、症状、合併症、腎機能(クレアチニンクリアランス)、尿所見は Table 1, 2に一括して記載した。

2. 方法

患者に排尿させたのち、AMK 200 mg を筋注し、1～2時間後を目標に嚢胞液を採取した。筋注から嚢胞液採取までの時間を測定するとともに、嚢胞液採取時に採血、採尿もおこなった。嚢胞液、血清および尿中の電解質、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、蛋白を測定するとともに、AMK 濃度を測定した。なお、対象症例はすべて本試験実施前1週間は抗菌剤が投与されていなかった。

3. AMK 濃度測定

各検体の AMK 濃度は、substrate-labeled fluorescent immunoassay (SLFIA) 法を用いた エームス

Table 1. Characteristics of 11 patients with simple renal cysts (1)

Pt. No.	Sex	Age (Years)	Body weight (kg)	Symptoms	Complication
1	M	54	65	None	Serum hepatitis
2	M	48	73	Microscopic hematuria	None
3	M	56	59	Microscopic hematuria	None
4	M	72	57	Flank pain, Hematuria	Renal cell carcinoma
5	M	71	55	Microscopic hematuria	Chronic prostatitis
6	M	64	60	Hematuria	Neurogenic bladder
7	M	70	55	None	DM
8	F	67	41	Lumbago	None
9	M	59	57	Microscopic hematuria	Hypertension
10	F	64	57	Microscopic hematuria	DM
11	M	60	61	None	Chronic prostatitis

Table 2. Characteristics of 11 patients with simple renal cysts (2)

Pt. No.	Creatinine clearance (ml/min)	Urinalysis			
		Protein	RBC (per HPF)	WBC (per HPF)	Organisms
1	97.2	(-)	(-)	(-)	(-)
2	71.8	(±)	(+)	0-2	(-)
3	104.2	(±)	2-4	(-)	(-)
4	71.3	(#)	(+)	(-)	(-)
5	78.9	(+)	(+)	1-2	(-)
6	58.3	(-)	5-6	2-3	YLO(+)
7	63.8	(#)	(-)	(-)	(-)
8	62.5	(-)	0-1	3-4	(-)
9	54.7	(-)	15-20	(-)	(-)
10	50.1	(-)	(#)	2-4	(-)
11	64.9	(-)	0-1	(-)	(-)

TDA™ キット (マイルス・三共株式会社) により測定された^{4,5)}。本法の測定原理は、検体中の薬物 (抗原) および β -galactosyl-umbelliferone 標識抗原が抗薬物抗体の結合部位に対して競合し、抗体と結合できなかった遊離の β -galactosyl-umbelliferone 標識抗原は β -galactosidase により水解されて蛍光物質を生成することを利用したものである。本キットによる AMK の測定範囲は 0~40 μ g/ml であり、200 mg 筋注時の血清中濃度はこの範囲内に入るが、尿中濃度はしばしばこの範囲より高値を示す。そのため、尿検体については 50 mM Bicine 緩衝液 (pH 8.5) により希釈して測定した。さらに、本法による測定限界濃度 (95%信頼限界) は 2.0 μ g/ml とされているが、嚢胞液中濃度は低濃度となることが予想されたため、嚢胞液については検体量を2倍量用いる方法をとった。また、蛍光光度測定は、蛍光光度計 (RF 500, 島津製作所) を用い、励起波長 400 nm, 蛍光波長 450 nm に

ておこなった。

いっぽう、SLFIA 法による測定値と比較する目的で、bioassay 法による AMK 濃度測定もおこなった。すなわち、同一検体について *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法にて測定し、標準希釈液の調整には、いずれの検体にも 0.1 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。なお、本法の測定限界濃度は 0.63 μ g/ml であった。

成 績

1. 生化学的検索

Table 3 に嚢胞液中の Na, K, Cl, Ca, P, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸および蛋白を示し、これと対比する目的で下段の括弧内に血清中の値を併記した。嚢胞液中の Na 濃度は、平均 150.1 mEq/l と血清中濃度より平均 8.8 mEq/l 高く、両者間には有意の差が認められた ($P<0.05$)。また、Cl 濃度も血清に比

Table 3. Biochemical data of the serum and cyst fluid of 11 patients with simple renal cysts

Pt. No.	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Ca (mEq/l)	P (mg/dl)	Urea nitrogen (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	Total protein (g/dl)
1	149* (142)**	3.9 (3.9)	117 (106)	3.4 (4.8)	3.4 (3.3)	25 (13)	0.8 (0.8)	3.8 (3.9)	1.6 (6.8)
2	168 (140)	4.4 (3.8)	131 (107)	3.1 (4.7)	5.3 (2.4)	84 (11)	1.9 (1.3)	3.4 (6.2)	2.0 (6.7)
3	155 (140)	4.2 (3.7)	123 (106)	2.5 (4.0)	5.0 (3.1)	24 (15)	1.0 (0.8)	4.3 (4.4)	1.6 (6.4)
4	124 (142)	3.5 (4.0)	95 (104)	3.1 (4.3)	2.7 (2.7)	24 (13)	1.5 (1.2)	2.4 (5.8)	1.8 (6.2)
5	164 (141)	4.5 (3.7)	135 (106)	2.4 (4.2)	2.9 (3.0)	72 (22)	3.3 (1.1)	4.5 (5.2)	2.0 (7.8)
6	147 (139)	3.5 (3.5)	111 (102)	3.0 (3.8)	3.5 (4.2)	18 (11)	0.8 (0.8)	3.4 (6.2)	2.4 (5.9)
7	147 (143)	4.1 (3.6)	119 (102)	3.0 (4.7)	3.2 (2.6)	23 (22)	0.7 (1.1)	4.9 (4.0)	1.8 (6.9)
8	152 (140)	4.3 (3.7)	109 (106)	2.1 (4.7)	1.6 (2.9)	21 (13)	1.0 (1.1)	2.7 (3.3)	2.8 (7.1)
9	153 (139)	4.4 (4.3)	115 (104)	3.8 (4.7)	4.0 (2.4)	41 (17)	0.6 (1.5)	2.4 (5.2)	3.2 (6.6)
10	147 (144)	4.0 (3.8)	114 (109)	3.9 (4.6)	4.2 (3.9)	23 (13)	1.2 (1.2)	5.0 (2.8)	3.0 (6.8)
11	145 (144)	4.0 (4.3)	112 (106)	3.9 (4.5)	2.0 (2.7)	21 (12)	1.4 (1.3)	3.8 (4.4)	3.2 (7.0)
Mean	150.1 11.3	4.07 0.34	116.5 10.9	3.10 0.61	3.44 1.15	34.2 22.6	1.29 0.77	3.69 0.93	2.31 0.63
±SD	(141.3) (1.8)	(3.85) (0.26)	(105.3) (2.1)	(4.45) (0.33)	(3.02) (0.58)	(14.7) (4.0)	(1.11) (0.23)	(4.47) (1.14)	(6.75) (0.50)

* cyst fluid ** serum

Table 4. Biochemical data of the urine of 8 patients with simple renal cysts

Pt. No.	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Ca (mEq/l)	P (mg/dl)	Urea nitrogen (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)
1	127	36	156	19.5	106	1270	127	51
3	121	13	97	1.1	16	390	45	18
5	170	3	154	9.6	65	670	160	69
6	122	25	140	15.2	52	460	12	48
7	169	83	132	26.5	167	1150	141	232
8	78	15	76	9.2	29	426	48	29
9	70	30	60	2.6	54	503	75	20
11	103	33	102	3.9	64	101	87	35

し嚢胞液で平均 11.2 mEq/l 高く、両者間には有意の差が認められた。($P < 0.01$)。嚢胞液中 K および P 濃度は、それぞれ 4.07 mEq/l および 3.44 mg/dl で、血清中濃度より若干高値を示したが、両者間には有意の差は認められなかった。いっぽう、血清中 Ca 濃度は嚢胞液中濃度より平均 1.35 mEq/l 高い 4.45 mEq/l で、両者間には有意の差が認められた ($P < 0.01$)。尿素窒素およびクレアチニンについては、前者の嚢胞液

中濃度が平均 34.2 mg/dl と有意に高かったが ($P < 0.05$)、後者はほぼ同じ値を示した。嚢胞液中蛋白量は 1.6~3.2 g/dl の範囲内にあり、平均 2.31 g/dl と血清値の平均 6.75 g/dl より有意に低く ($P < 0.01$)、また両者間には有意の関係は認められなかった。

Table 4 に 11 例中 8 例に測定された尿検体の生化学的検査結果を示した。尿量によると考えられる変化を含め、個々の症例によりかなり大きなばらつきが認め

Table 5. Concentrations of amikacin in the serum, cyst fluid and urine of 11 patients with simple renal cysts

Pt. No.	Amikacin concentration(μ g/ml)			Time after injection (h)	Cyst volume (ml)
	Cyst fluid	Serum	Urine		
1	0.6* (<0.63)**	7.6 (7.8)	1600 (1400)	0.83	222
2	0 (<0.63)	6.3 (6.5)	664 (672)	1.22	25
3	0 (<0.63)	8.2 (8.2)	348 (223)	2.10	350
4	0 (<0.63)	7.1 (6.4)	558 (578)	3.00	320
5	0 (<0.63)	8.4 (8.0)	199 (175)	2.47	150
6	0.1 (<0.63)	8.3 (9.5)	732 (674)	2.15	> 40
7	0.3 (<0.63)	6.2 (7.2)	309 (347)	2.57	240
8	0.5 (<0.63)	8.9 (8.6)	370 (266)	1.25	47
9	0.7 (<0.63)	6.4 (6.3)	395 (362)	2.20	80
10	0.8 (<0.63)	9.1 (8.8)	91 (83)	1.72	> 24
11	0.5 (<0.63)	6.8 (7.1)	633 (482)	1.88	710

* Concentration by fluorescent immunoassay.

** Concentration by microbiological assay.

られた。

2. AMK 濃度

Table 5 に AMK の嚢胞液、血清および尿中濃度を示した。AMK 筋注より検体採取までの時間は0.83～3.00時間で、平均1.94時間であった。検体が採取された嚢胞の容量は、経皮的穿刺で完全に嚢胞液が採取できなかった2例（症例 No.6, 10）を除くと 25～710 ml で、平均 238 ml であった。SLFIA 法による AMK の嚢胞液中濃度は全例 1.0 μ g/ml 以下、すなわち測定限界以下であり、また bioassay 法による濃度も全例測定限界の 0.63 μ g/ml 以下であった。

AMK の血清中濃度のうち、SLFIA 法による値は 6.2～9.1 μ g/ml で、平均 7.57 μ g/ml、また bioassay 法による値は 6.3～9.5 μ g/ml で、平均 7.67 μ g/ml でありほぼ同じ値を示した。尿中濃度については、SLFIA 法による値は 91～1,600 μ g/ml で、平均 563.3 μ g/ml、また bioassay 法による値は 83～1,400 μ g/ml で、平均 478.4 μ g/ml であり、前者がやや高値を示した。両側定値の関係を、血清については Fig. 1、尿については Fig. 2 に示したが、いずれも両者間には有意の相関関係 ($P<0.01$) が認められた。

考 察

感染を併発したいわゆる化膿性単純性腎嚢胞はときに経験される疾患であるが、著者の報告⁹⁾を含め本邦では20例未満と予想外にその報告例は少ない⁶⁻¹⁰⁾。本疾患は、一度発症すると化学療法による根治は困難で、なんらかの外科的処置が必要であるとされている^{11,12)}。化学療法のみで治癒せしめえない理由の1つとして、嚢胞液中へ抗菌剤があまり移行しないことがあげられている^{13,16)}。われわれは、単純性腎嚢胞を有する11患者の11嚢胞を対象として嚢胞液の生化学的検索をおこなうとともに、アミノグリコシド系抗生剤である AMK の嚢胞液中への移行について検索した。

嚢胞液の組成は、その成因解明とも関連して探索されてきており、嚢胞腎にかぎってみれば、組成および投与されたイヌリンおよびパラアミノ馬尿酸が嚢胞液中へ移行することなどよりネフロンとの交通があると考えられている¹⁷⁾。嚢胞腎がネフロンと交通を有することは、microdissection を用いた形態学的検索からも指摘されている^{18,19)}。いっぽう、単純性腎嚢胞についての検索では、その組成が尿成分よりむしろ血清に近いものであること、投与されたイヌリンおよびパラアミノ馬尿酸がほとんど移行しないこと¹⁷⁾などより嚢

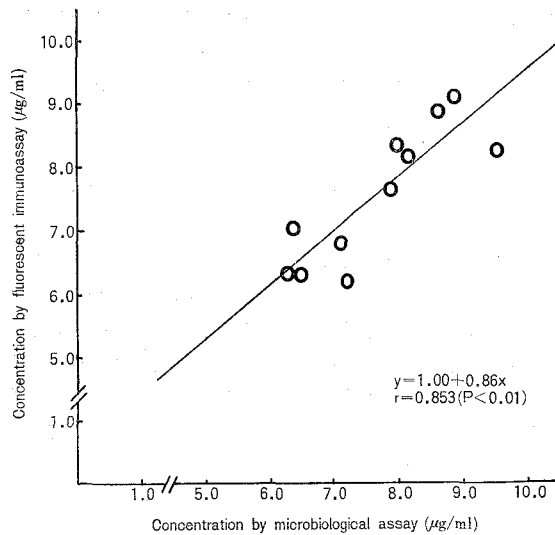


Fig. 1. Correlation of results of substrate-labeled fluorescent immunoassay with those of microbiological assay for amikacin in 11 patients' serum samples

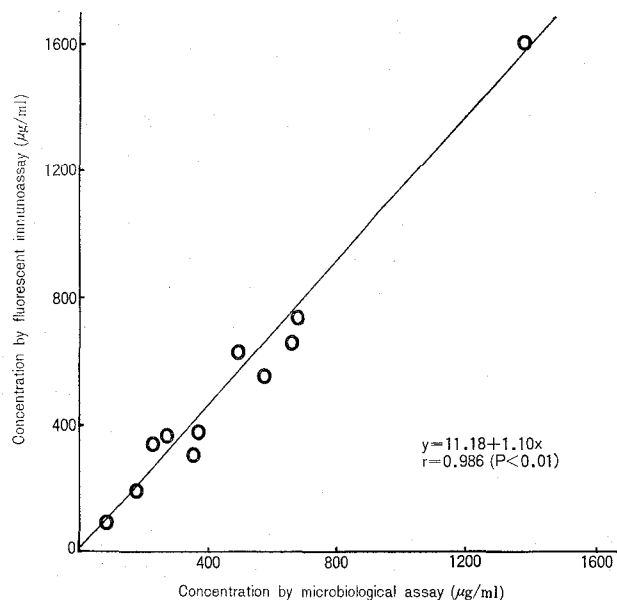


Fig. 2. Correlation of results of substrate-labeled fluorescent immunoassay with those of microbiological assay for amikacin in 11 patients' urine samples

胞とネフロンとの交通はないとする考え方が一般的である。単純性腎嚢胞がネフロンから発生しているとの考えは、microdissection による検討²⁰⁾や diphenylamine^{21,22)}, nordihydroguaiaretic acid^{23,24)} などの化学物質を用いて実験的に腎嚢胞を発症させうることに由来している。今回の生化学的検索結果からいえば、単純性腎嚢胞液中の電解質濃度は血清のそれに類似したものであり尿成分とは相違するものであった。ま

た、嚢胞液中のクレアチニン、尿酸の濃度も血清に近似した値を示したものの、尿素窒素および蛋白は明らかに嚢胞液中で高く、また尿成分とも明らかに異なる値を示した。さらに、嚢胞液中の Na, Cl および Ca 濃度は、血清と類似ではあるものの、統計学的には両者間に有意の差が認められた。これらの成績から、単純性腎嚢胞の発生はネフロン由来であるにしても、嚢胞液はその組成からみれば尿成分由来とは考えがた

く、蛋白量などはむしろ間質液に近いとも考えられた¹³⁾。

単純性腎嚢胞液中への抗菌剤の移行に関しては、Steg¹³⁾の amoxicillin, rifampicin, minocycline, 宮川ら¹⁴⁾の cefazolin, Muther ら¹⁵⁾の gentamicin, sulfamethoxazole-trimethoprim, 桐山ら¹⁶⁾の cefsulodin, cefmenoxime についての報告がみられるにすぎないが、cefazolin が少量移行する以外は微量の移行あるいはほとんど移行しないとの報告である。われわれの成績も、薬剤は異なるもののこれらの報告と一致するものであり、このことが化膿性単純性腎嚢胞を化学療法のみで治療せしめえない理由の1つと考えられた。いっぽう、鈴木ら²⁵⁾は、嚢胞腎における抗菌剤の移行を piperacillin について検討し、個々の嚢胞により差はあるもののその移行はおおむね良好であったが、単純性腎嚢胞液中への移行はきわめてわずかにしか認められなかったと報告している。現在臨床で常用されているセフェム系、ペニシリン系、アミノグリコシド系抗生剤のほとんどは腎排泄型薬剤であり、尿中濃度は血中濃度よりはるかに高値を示すのが普通である。今回の AMK についていえば、筋注から平均1.94時間のちの採血となり、最高血中濃度を示す筋注0.5~1.5時間のち²⁶⁾より遅れたことからピーク値を示しているとはいえないが、血清中濃度はほぼ 6~9 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内にあった。これに比し、尿中濃度は血清中濃度の10~200倍の高値を示した。そのため、もし単純性腎嚢胞がネフロンと交通を有しているとすれば、腎排泄型薬剤はある程度嚢胞液中への移行が認められてもよいのではないかと考えられる。逆に、鈴木ら²⁵⁾の嚢胞腎の成績からいえば、嚢胞腎はネフロンと交通を有している可能性が示唆され、個々の嚢胞における薬剤の移行の差は交通を有するネフロンの機能の差とも解釈できよう。

単純性腎嚢胞液中への薬剤の移行が悪い原因の1つに、嚢胞液の turnover の問題が考えられる。Jacobson ら²⁷⁾は、tritium 静注2~5時間のちには、血漿中濃度に対して嚢胞腎では88%、単純性腎嚢胞では77%に匹敵する tritium 濃度が得られたことから、いずれの嚢胞液の turnover も速やかであったと報告している。また、この嚢胞液は、糸球体由来のものではなく、嚢胞壁細胞由来のものであるとし、嚢胞壁細胞は尿管上皮細胞様機能を有するため能動移送の役割を演じ、その結果として turnover が速やかになるものと推測している。斎藤ら²⁸⁾も、単純性腎嚢胞液中に尿管由来と考えられるムコ蛋白が高濃度に証明されることなどから、嚢胞壁上皮細胞は程度の差はあれ尿

尿管上皮細胞の機能を痕跡的に有しているのではないかと推定している。ところで、AMK は腎排泄型薬剤であることは前述したが、腎排泄のうちの大部分は糸球体からの濾過によるものであり²⁹⁾、本剤の単純性腎嚢胞液中への移行がほとんど認められなかったことは、これらの報告と矛盾しない結果であるとも考えられた。

最後に AMK の測定法について述べる。免疫化学的測定法として最初に登場した radioimmunoassay (RIA) 法は、放射性同位元素を標識抗原として使用するため施設、廃棄物の処理などの問題があり、日常の検査法としてかならずしも適しているとはいえない。そのうち、放射線同位元素のかわりに酵素を標識抗原として用いた enzymeimmunoassay (EIA) 法が登場し、その1つである SLFIA 法は標識抗原に発蛍光基質を用いているのが特徴である。本法は、AMK をはじめ数種類のアミノグリコシド系抗生剤の測定にも利用されつつある。Thompson ら⁴⁾は、AMK の血清中濃度を SLFIA 法および RIA 法を用いて測定し、両側定値はきわめてよく一致したと報告している。今回のわれわれの成績についてみても、従来より抗菌剤の測定法として常用されている bioassay 法による測定値との間にはあきらかに有意の相関が認められた。しかし、今回の検討例数はいまだ少なく、今後例数を重ねてさらに検討する予定である。抗菌力がすぐれているため使用頻度の高いアミノグリコシド系抗生剤は、有効濃度と中毒濃度の差が小さいことが欠点の1つであり、AMK についても聴器毒性や腎毒性の問題があり³⁰⁾、腎不全時などの特殊病態下におけるベッドサイドでのモニタリングの可能な測定法が望まれていたわけである。われわれがおこなった SLFIA 法は少量の検体で済み、簡易かつ迅速な測定法であり、1時間に約30検体の処理も可能である⁵⁾。本法は、アミノグリコシド系抗生剤以外の薬剤の測定にも利用されてきており、日常の検査法として普及する可能性の高い有用な方法と考えられた。

ま と め

11例の単純性腎嚢胞患者を対象として、嚢胞液、血清および尿について生化学的検索をおこなうとともに、AMK の移行について検討した。嚢胞液中の電解質濃度は、尿より血清に近い値を示し、蛋白量などを考慮すればむしろ間質液に近い組成とも考えられた。また、嚢胞液中への AMK の移行は悪く、その濃度はすべて測定限界以下であった。

稿を終るにあたり、厚生連 高岡病院、公立 能登総合病院、公立加賀中央病院、藤田病院、福井県済生会病院各泌尿器科の御協力に感謝する。また、AMK の bioassay 法を実施していただいたブリストル万有製薬株式会社中名生宏研究員に感謝する。

本論文の要旨は第25回日本腎臓学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Patel NP, Pitts WR Jr, Ward JN: Solitary infected renal cyst: report of 2 cases and review of literature. *Urology* **11**: 164~167, 1978
- 2) Kinder PW, Rous SN: Infected renal cyst from hematogenous seeding: a case report and review of the literature. *J Urol* **120**: 239~240, 1978
- 3) 平野章治・大川光夫・久住治男：化膿性単純性腎嚢胞の1例。泌尿紀要 **28**: 1257~1262, 1982
- 4) Thompson SG, Burd JF: Substrate-labeled fluorescent immunoassay for amikacin in human serum. *Antimicrob Agents Chemother* **18**: 264~268, 1980
- 5) 初田和由・扇谷茂樹・久城英人・児玉順三：螢光酵素免疫測定法 (SLFIA) による血中アミカシン、トブラマイシン、ならびにゲンタマイシン測定法の評価。機器・試薬 **4**: 410~413, 1981
- 6) 斯波光生・大塚 晃・南 茂正：化膿性孤立性腎嚢胞の1例。臨泌 **21**: 65~68, 1967
- 7) 杉村克治：化膿性孤立性腎嚢胞。臨泌 **23**: 985~988, 1969
- 8) 姉崎 衛・阿部礼男：化膿性孤立性腎嚢胞の1例。臨泌 **24**: 531~535, 1970
- 9) 飯星元博・橋本博之・川野四郎・富田泰弘・前田利為：6カ月の女兒にみられた化膿性単純性腎嚢胞の1例。西日泌尿 **35**: 539~544, 1973
- 10) 寺沢明夫・飯島崇史・中原東亜・武田淳志・浜崎啓介・三輪恕昭・折田薫三・藤田幸利：化膿性孤立性腎嚢胞の1例。臨泌 **33**: 389~392, 1979
- 11) Limjoco UR, Strauch AE: Infected solitary cyst of the kidney: report of a case and review of the literature. *J Urol* **96**: 625~630, 1966
- 12) Deliveliotis A, Zorgos S, Vorkarakis M: Suppuration of a solitary cyst of the kidney. *Brit J Urol* **39**: 472~478, 1967
- 13) Steg A: Renal cysts. II. Chemical and dynamic study of cystic fluid. *Eur Urol* **2**: 164~167, 1976
- 14) 宮川征男・西沢 理・熊谷郁太郎・土田正義：単純性腎嚢腫液中への抗生物質の移行について。臨泌 **32**: 153~155, 1978
- 15) Muther RS, Bennet WM: Concentration of antibiotics in simple renal cysts. *J Urol* **124**: 596, 1980
- 16) 桐山畜夫・岡部達士郎・添田朝樹・岩崎卓夫・吉田 修：腎のう胞液中 cefsulodin および SCE-1365 濃度。泌尿紀要 **27**: 367~380, 1981
- 17) Bricker LNS, Patton CJF: Cystic disease of the kidneys. *Am J Med* **18**: 207~219, 1955
- 18) Osathanondh V, Potter EL: Development of human kidney as shown by microdissection. *Arch Path* **76**: 271~276, 1963
- 19) Osathanondh V, Potter EL: Pathogenesis of polycystic kidneys. *Arch Path* **77**: 459~465, 1964
- 20) Baert L, Steg A: On the pathogenesis of simple renal cysts in the adult. A microdissection study. *Urol Res* **5**: 103~108, 1978
- 21) Safouh M, Crocker JFS, Vernier RL: Experimental cystic disease of the kidney. Sequential, functional and morphologic studies. *Lab Invest* **23**: 392~400, 1970
- 22) Crocker JFS, Brown DM, Broch RF, Vernier RL: Renal cystic disease induced in newborn rats by diphenylamine derivatives. *Am J Path* **66**: 343~350, 1972
- 23) Goodman T, Grice HC, Becking GC, Salem FA: A cystic nephropathy induced by nordihydroguaiaretic acid in the rat. *Lab Invest* **23**: 93, 1970
- 24) Evan AP, Gardner KD: Nephron obstruction in nordihydroguaiaretic acid-induced renal cystic disease. *Kidney Int* **15**: 7~19, 1979
- 25) 鈴木省司・福崎 篤・折笠精一・今井克忠：成人嚢胞腎の嚢胞機能：各嚢胞による液成分と薬剤移行の違い。第24回日本腎臓学会総会予稿集, p. 113, 東京, 1981
- 26) Dito WR: Therapeutic drug monitoring aminoglycoside antibiotics. *Dia Med* **3**: 77~85, 1980
- 27) Jacobson L, Linqvist B, Michaelson G, Bjerle P: Fluid turnover in renal cysts. *Acta Med Scand* **202**: 327~329, 1977
- 28) 斉藤 博・岡田耕市・加藤幹雄：単純性腎嚢胞内容液の生化学的検索。特にその発生病理についての考察。臨泌 **30**: 11~14, 1976
- 29) 嶋田甚五郎・山路武久・井原 裕宣：aminoglyco-

side 剤の体内動態およびその腎毒性—吸収, 分布, 排泄, 代謝および腎毒性—. 臨床と細菌 **6**: 333~341, 1979

studies of ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin and gentamicin. *Am J Med* **62**: 919~923, 1977

30) Lerner SA, Seligsohn R, Matz GJ: Comparative

(1982年5月17日受付)