

原 著

ツベラクチノマイシン-N 連続投与後のラット腎について
休薬後の経過の検討

長谷川 大四郎・桜 田 豊 三

東洋醸造株式会社研究所第二研究部

土 屋 新 男・岸 川 正 剛

麻布獣医科大学病理学教室

受付 昭和 49 年 1 月 16 日

TOXICOLOGICAL STUDIES OF TUBERACTINOMYCIN-N
ON RAT KIDNEY (II)

—Recovery from Renal Lesion—

Daishiro HASEGAWA, Toyozo SAKURADA*, Arao TSUCHIYA
and Seigo KISHIKAWA

(Received for publication January 16, 1974)

It has been reported that a disorder of rat kidney was observed after 2 week injection of 400~500 mg/kg of tuberactinomycin-N(TUM-N). In this report, a study was made whether the renal lesions caused by TUM-N injection could be recovered when the drug was deprived for 2~3 months or not.

Two experimental groups were settled :

1st Exp.: 400 mg/kg and 500 mg/kg of TUM-N was intramuscularly injected to rats(Wistar-Imamichi strain) for 10 days and then the drug was deprived for 2 months.

2nd Exp.: TUM-N was injected for 1 month in the same doses as in the 1st Exp. and then the drug was deprived for 3 months.

In the 1st Exp., biochemical, gross pathological and histopathological examinations were made just before the drug injection (as "Before" in the Table 1), at the final injection (as "10 Day Inj." in the Table 1) and at 2 months after the cessation of drug (as "2 Months after Inj." in the Table 1). Any abnormal behavior was not observed in all animals. However, 2 animals were died during injection period in the both groups of TUM-N 400 mg/kg and 500 mg/kg. Mean body weight in the group of 500 mg/kg decreased from the 7th day of drug injection (Fig. 1). PSP excretion and serum creatinine recovered by 2 months after the cessation of drug (Table 1). On the histopathological observation of kidney, some turbidity, swelling, hyaline degeneration in tubular epithelium were found by the 10 day injection of 400 mg/kg of TUM-N (Photo 1), but at 2 months after the cessation these findings have recovered. In the group of 500 mg/kg of TUM-N, strong atrophy and edematous swelling or hyaline degeneration were observed by the 10 day injection, and even after 2 months cessation of drug, slight chronic mesenchymal nephritis were still found. (Photo 3)

* Toyo Jozo Research Laboratories, Ohito, Shizuoka, 410-23 Japan.

In the 2nd Exp., each examination was made just before the drug injection (as "Before" in the Table 2, 3 and 4), at the final injection (as "1 Month Inj." in the Table 2, 3 and 4) and at 1 month (as "1 Month after Inj." in the Table 2), 2 months (as "2 Months after Inj." in the Table 3) and 3 months (as "3 Months after Inj." in the Table 4) after the cessation of drug. Any abnormal behavior was not observed in all animals, but 3 were died during injection period in the group of 400 mg/kg and 8 animals in the group of 500 mg/kg, and no animals were died after the cessation of drug. Body weight of rats received TUM-N did not increase, while it gained a normal rate after the cessation of drug (Fig. 2). The cessation of TUM-N for 1 month after the drug was injected for 1 month did not cause the recovery of BUN, cholesterol etc (Table 2). However, at 2 months or 3 months after the cessation of drug the recovery of BUN, cholesterol and creatinine was observed. (Table 3 and 4)

In the group of 500 mg/kg, the weight of kidney did not recover even at 2 months after the cessation of drug. (Table 5 and 6)

A close relationship was observed between the weight and the gross inspection findings (especially surface tone) of kidney.

By TUM-N injection for 1 month, hyaline degeneration in the kidney were observed in the group of 400 mg/kg, and hyaline degeneration, pimeiosis and vacuole formation were found in the group of 500 mg/kg. At 2 months after the cessation of drug these findings have recovered to slight chronic mesenchymal nephritis which were also observed even at 3 months after the cessation of drug. Therefore, the disorder of kidney caused by the 1 month injection of TUM-N has recovered considerably but not completely even after 3 months cessation of the drug.

In conclusion, the disorder of rat kidney by the 10 day to 1 month injection of TUM-N has recovered after 2 months cessation of the drug when 400 mg/kg of TUM-N was injected, but those disorders with 500 mg/kg of TUM-N have recovered considerably but not completely.

I. 緒 言

ツペラクチノマイシン-N(TUM-N と略す)のラットにおける亜急性性¹⁾および慢性毒性試験²⁾の結果、本剤の大量長期投与により腎に対し障害を起こすことが病理学的に明らかになったので、この障害の程度を血清検査値と病理組織所見との関連を考慮しながらみる1つの試みとして、TUM-Nを10日間および1カ月間連続投与し、投与終了後1~3カ月休業した場合について検討を行った。

II. 実験材料および方法

1. 供試薬物

TUM-Nは注射用硫酸ツペラクチノマイシンを用いた。

2. 供試動物と投与量

体重200~240gのウイスター・イマミチ系ラット(雄性)を予備飼育後、次の実験群に分けて使用した。

実験群I: TUM-N 10日間連続投与, 2カ月休業

実験群II: TUM-N 1カ月間連続投与, 3カ月休業

とした。

TUM-Nの投与量はそれぞれ亜急性および慢性毒性試験において病理組織学的に腎障害のみられた500 mgおよび400 mg(力価)/kgとした。したがって両実験群を3群に分け、それぞれ対照群、TUM-N 400 mg(力価)/kg投与群およびTUM-N 500 mg(力価)/kg投与群とした。使用動物数は実験群Iでは各群10匹、実験群IIでは対照群およびTUM-N 400 mg(力価)/kg投与群ともそれぞれ10匹、TUM-N 500 mg(力価)/kg投与群は30匹であった。

3. 投与方法

各実験群ともTUM-Nを注射用蒸留水に200 mg(力価)/mlの割合に溶解し、400 mg(力価)/kg投与群は2 ml/kg、500 mg(力価)/kg投与群は2.5 ml/kgを1日1回後肢筋肉内に注射した。対照群は生理食塩水を2.5 ml/kgの割に同様に注射した。

4. 検査方法

各実験群とも投与期間中は2日おきに、投与終了後は1週間おきに1カ月間体重計測するとともに一般状態、死亡の有無を観察した。

実験群Iは投与10日目において、各群生存動物の中4匹について、1夜絶食後採血(血清検査用)、剖検、腎の重量測定および病理組織検査を行い、残りの動物は、さらに2カ月間TUM-Nを与えずに飼育し、2カ月目に剖検、採血、腎の重量測定および病理組織検査を実施しそれぞれの時点において対照群と比較し、投与直前、直後のものと比較考察した。

検査項目は尿素窒素(BUN)、非蛋白窒素(NPN)、総蛋白、A/G比、コレステロール、クレアチニン、カリウム、PSPおよび試験紙による尿蛋白、尿糖とした。

病理組織検査は、主要臓器をホルマリン固定後、型のごとくH-E染色を施して鏡検した。

実験群IIは投与1カ月目において、各群生存動物の一部について、採血、血清検査を行い、のち屠殺剖検し、主要臓器の病理組織検査を実施した。残りの動物はTUM-Nを与えずに飼育し、1カ月目、2カ月目および3カ月目に剖検および検査を実施した。

III. 実験結果

Fig. 1. Growth Curve of Rats Injected TUM-N for 10 Days (1st experiment)

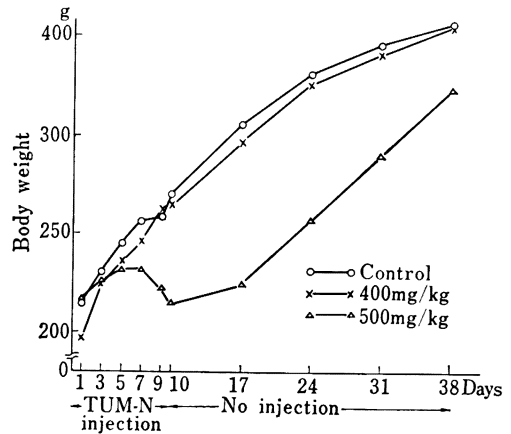


Fig. 2. Growth Curve of Rats Injected TUM-N for 1 Month (2nd experiment)

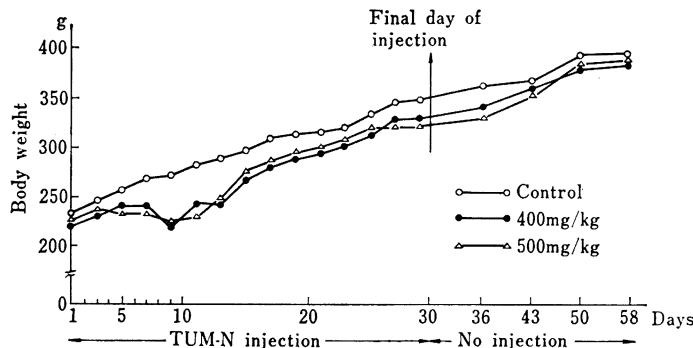


Table 1. Biochemical Tests of Rat Serum in 1st Experiment

Groups	Control (n=6)			400 mg/kg (n=4)			500 mg/kg (n=4)		
	Before (n=10)	10 day inj. (n=10)	10 day & 2 months (n=6)	Before (n=10)	10 day inj. (n=8)	2 months after inj. (n=4)	Before (n=10)	10 day inj. (n=8)	2 months after inj. (n=4)
BUN (mg/dl)	22.07 ±3.02	21.48 ±2.13	19.37 ±1.22	19.08 ±1.59	25.12 ±2.53	19.87 ±1.11	20.11 ±1.82	35.53* ±4.01	21.64 ±1.77
NPN (mg/dl)	42.51 ±4.62	36.11 ±2.12	37.68 ±1.59	36.85 ±1.97	42.62 ±3.87	38.84 ±2.33	39.32 ±3.33	56.12* ±7.03	39.43 ±5.11
BUN/NPN (%)	51.82 ±2.21	59.73 ±5.80	51.39 ±2.10	51.83 ±4.45	59.07 ±5.30	51.22 ±2.41	51.34 ±5.12	63.51 ±4.24	55.76 ±10.0
T. Protein (g/dl)	5.52 ±0.14	6.45 ±0.13	5.70 ±0.32	5.44 ±0.10	6.47 ±0.13	5.80 ±0.10	5.55 ±0.26	6.66 ±0.27	5.69 ±0.41
A/G	0.79 ±0.13	0.66 ±0.10	1.22 ±0.18	0.90 ±0.04	0.61 ±0.06	1.25 ±0.17	0.87 ±0.12	0.72 ±0.12	1.28 ±0.29
Cholesterol (mg/dl)	57.06 ±3.0	55.47 ±4.46	38.65 ±5.59	60.13 ±4.65	60.77 ±7.35	44.45 ±3.69	60.78 ±1.69	75.31* ±9.02	41.14 ±5.05
Creatinine (mg/dl)	0.75 ±0.08	0.78 ±0.16	0.88 ±0.03	0.74 ±0.04	0.98** ±0.06	0.79 ±0.02	0.75 ±0.03	1.18** ±0.15	0.87 ±0.07
K (mEq/l)	5.13 ±0.62	4.71 ±0.20	4.60 ±0.27	4.56 ±0.23	4.08 ±0.30	4.32 ±0.16	5.32 ±0.10	3.62** ±0.42	4.20 ±0.50
PSP (%)	22.00 ±5.35	20.56 ±5.29	19.98 ±4.84	20.58 ±6.74	16.51* ±1.65	20.68 ±9.56	27.77 ±6.25	8.65** ±6.47	21.67 ±10.16

* p<0.05 ** p<0.01 Mean±S. D.

1. 中毒症状

全群において、中毒症状として特記すべきものは認めなかつた。

2. 死亡数

実験群 I では投与期間中 400 mg(力価)/kg 群で 2 匹、500 mg(力価)/kg 群で 2 匹死亡した。実験群 II では 400 mg(力価)/kg 群で 3 匹、500 mg(力価)/kg 群で 8 匹死亡した。両群共投与終了後休薬中に死亡するものはなかつた。

3. 体重変化

実験群 I の体重変化を図 1 に示した。実験群 I では 400 mg(力価)/kg 群は対照群に比し投与開始 5 日目ごろより体重増加が抑制される傾向を認めたが、投与終了時には回復した。500 mg(力価)/kg 群は体重増加が抑制され、投与終了時対照群との間に平均体重において差が

あつたが、投与終了後 1 週間で回復に向かつた。

実験群 II の体重変化を図 2 に示した。図にみるように、TUM-N 投与両群とも体重増加が抑制され、投与開始 10 日目ごろに対照群との差が最も大きかつたが、その後投与群の体重は漸次回復し対照群に接近する傾向を認め、投与終了時には、3 群の体重にほとんど差がみられなくなつた。

4. 血清検査

実験群 I の投与前、投与後および 2 カ月休薬後の血清検査値を表 1 に示した。これらの成績を比較検討すると、投与終了後の 400 mg(力価)/kg 群においてクレアチニン、PSP、500 mg(力価)/kg 群において BUN、NPN、コレステロール、クレアチニン、カリウムおよび PSP 値にそれぞれ有意差がみられた。これに対して投与終了 2 カ月後の値はいずれも正常値に復し、対照群と

Table 2. Biochemical Tests of Rat Serum in 2nd Experiment (1 month after injection)

Groups	Control (n=2)			400 mg/kg (n=2)			500 mg/kg (n=8)		
	Before	1 month inj.	1 month & 1 month	Before	1 month inj.	1 month after inj.	Before	1 month inj.	1 month after inj.
BUN (mg/dl)	24.89 ±0.16	21.90 ±0.00	21.29 ±3.27	22.00 ±0.65	22.12 ±1.01	25.09 ±0.91	23.38 ±3.58	37.38 ±14.60	32.16* ±14.87
NPN (mg/dl)	42.93 ±1.30	38.46 ±5.44	32.37 ±1.12	42.97 ±5.34	41.99 ±0.45	38.89 ±0.05	49.12 ±9.54	55.24* ±13.55	44.48* ±13.93
BUN/NPN (%)	57.99 ±1.37	57.50 ±8.13	65.65 ±7.85	55.77 ±0.89	57.78 ±5.68	64.55 ±2.47	69.06 ±10.23	65.71 ±9.06	70.03 ±9.16
T. Protein (g/dl)	6.19 ±0.37	6.48 ±0.11	6.25 ±0.11	5.95 ±0.18	6.55 ±0.14	5.67 ±0.10	6.11 ±0.26	6.95 ±0.45	5.85 ±0.44
A/G	1.06 ±0.33	1.11 ±0.24	0.92 ±0.01	0.89 ±0.01	0.93 ±0.04	0.91 ±0.15	0.81 ±0.10	0.83 ±0.10	0.82 ±0.18
Cholesterol (mg/dl)	59.63 ±3.87	55.06 ±1.05	67.00 ±4.10	50.91 ±4.78	58.72 ±12.58	62.35 ±2.47	57.25 ±6.28	67.56** ±7.05	67.03 ±7.18
Creatinine (mg/dl)	0.85 ±0.00	0.89 ±0.03	0.79 ±0.33	0.78 ±0.11	0.97* ±0.08	0.85 ±0.00	1.14 ±0.23	1.14 ±0.30	0.91 ±0.12

* p<0.05 ** p<0.01 Mean±S. D.

Table 3. Biochemical Tests of Rat Serum in 2nd Experiment (2 months after injection)

Groups	Control (n=5)			400 mg/kg (n=2)			500 mg/kg (n=9)		
	Before	1 month inj.	1 month & 2 months	Before	1 month inj.	2 months after inj.	Before	1 month inj.	2 months after inj.
BUN (mg/dl)	26.77 ±4.57	23.07 ±3.39	20.21 ±2.89	21.54 ±0.65	29.23 ±2.14	32.12 ±1.17	28.07 ±5.10	32.57** ±5.88	24.99 ±4.96
NPN (mg/dl)	46.60 ±3.66	39.82 ±5.10	48.56 ±7.22	37.49 ±1.00	45.71 ±5.71	51.74 ±12.66	44.52 ±5.24	48.68* ±7.29	56.77 ±12.44
BUN/NPN (%)	57.44 ±4.11	57.94 ±4.25	41.63 ±5.06	67.46 ±0.83	64.17 ±3.93	62.08 ±6.92	63.05 ±5.17	66.91 ±6.59	43.65 ±8.70
T. Protein (g/dl)	6.12 ±0.38	6.78 ±0.30	7.07 ±0.15	6.16 ±0.30	6.75 ±0.07	6.56 ±0.08	5.97 ±0.24	6.85 ±0.28	6.54* ±0.23
A/G	1.03 ±0.14	0.83 ±0.11	0.70 ±0.28	0.91 ±0.04	0.88 ±0.07	0.69 ±0.02	0.82 ±0.04	0.86 ±0.09	0.67 ±0.07
Cholesterol (mg/dl)	54.52 ±3.04	51.48 ±7.67	64.08 ±5.58	53.64 ±1.56	57.90 ±9.23	61.70 ±4.95	57.13 ±3.70	64.18* ±8.83	66.78 ±6.60
Creatinine (mg/dl)	0.93 ±0.06	0.91 ±0.07	0.86 ±0.10	0.78 ±0.05	1.09 ±0.25	0.84 ±0.07	1.11 ±0.33	1.19* ±0.31	0.85 ±0.08

* p<0.05 ** p<0.01 Mean±S. D.

Table 4. Biochemical Tests of Rats Serum in 2nd Experiment (3 months after injection)

Tests	Groups	Control (n=3)			500 mg/kg (n=4)		
		Before	1 month	1 month & 3 months	Before	1 month inj.	3 months after inj.
BUN (mg/dl)		24.03 ±2.49	22.87 ±2.77	23.81 ±1.73	26.60 ±4.01	33.09** ±4.52	26.81 ±4.35
NPN (mg/dl)		44.69 ±3.43	37.95 ±5.30	45.97 ±3.59	45.89 ±5.11	46.68 ±7.93	49.74 ±6.23
BUN/NPN (%)		54.19 ±9.02	60.47 ±3.08	55.25 ±8.45	56.79 ±3.75	64.25 ±7.38	58.07 ±3.21
T. Protein (g/dl)		5.87 ±0.22	6.65 ±0.09	6.05 ±0.06	5.93 ±0.25	6.82 ±0.26	5.92 ±0.13
A/G		0.94 ±0.10	0.76 ±0.04	0.95 ±0.07	0.78 ±0.04	0.82 ±0.08	0.84 ±0.07
Cholesterol (mg/dl)		53.64 ±3.29	48.63 ±7.21	51.28 ±1.40	54.20 ±2.28	62.86** ±7.44	46.97 ±3.68
Creatinine (mg/dl)		0.84 ±0.14	0.90 ±0.02	0.88 ±0.08	1.25 ±0.46	1.25 ±0.15	1.08* ±0.03

* p<0.05 ** p<0.01 Mean±S.D.

の間に有意差を認めなかつた。

実験群Ⅱの血清検査値をそれぞれ表 2~4 に示した。投与前、投与後、投与終了1カ月後、2カ月後および3カ月後の各値を対照群と比較すると、これらの値は投与終了直後に悪化し、休薬1カ月後、同2カ月後には回復する傾向を認め、3カ月後にはほぼ対照群と同程度回復するのが認められた。

5. PSP テストおよび尿検査

表1に示したように実験群Ⅰの500mg(力価)/kg群において投与終了後色素排泄率は投与前および対照群に比し著明に抑制された。400mg(力価)/kg群の色素排泄率も減少する傾向がみられた。投与終了2カ月後の検査では両群とも対照群に対し差がなかつた。

試験紙による尿検査では投与直後において400mg(力価)/kg群および500mg(力価)/kg群とも尿蛋白が増量し、500mg(力価)/kg群では強陽性(卅)となり尿糖もほとんど陽性(卅)となつた(試験紙コンビスティックス使用)。しかしこれらの変化は投与中止により急速に回復する傾向があり、2カ月後には全く正常となつた。

6. 腎の肉眼所見および重量

実験群ⅠにおいてTUM-N 500mg(力価)/kg, 10日間の連続投与により腎は灰白色となり腫大が著しく、対照群のものと同様に区別できたが、2カ月休薬後の腎は対照と区別できなかつた。重量は2カ月休薬により、400mg(力価)/kg群では対照群との差がなくなつたが500mg(力価)/kg群では、右側腎に対照群と有意差を認めた。(表5)

実験群Ⅱにおいて、1カ月間投与終了直後の腎は、各投与群とも全例変色および腫脹がはなはだしく、その程度は500mg(力価)/kg群が明らかに重症であり、投与終了1カ月後のものでは400mg(力価)/kg群は外観的には対照群と著しい相違はなかつたが重量は大であつ

Table 5. Organ Weight of Rat in 1st Experiment (10 day inj., 2 months after inj.)

Organs	Groups	Control (n=6)	400 mg/kg (n=4)	500 mg/kg (n=4)
Lung		1.88 ±0.23	1.42 ±0.07	1.56 ±0.08
Heart		1.30 ±0.03	1.29 ±0.03	1.35 ±0.05
Liver		10.96 ±0.39	11.99 ±0.54	12.37* ±1.43
Spleen		0.74 ±0.06	0.75 ±0.04	0.74 ±0.06
Kidney	R	1.40 ±0.05	1.49 ±0.04	1.63** ±0.04
	L	1.48 ±0.60	1.48 ±0.08	1.46 ±0.22

* p<0.05 ** p<0.01 Mean(g)±S.D.

Table 6. Organ Weight of Rats in 2nd Experiment (1 month inj., 2 months after inj.)

Organs	Groups	Control (n=2)	400 mg/kg (n=2)	500 mg/kg (n=5)
Lung		1.41 ±0.03	1.59 ±0.10	1.42 ±0.16
Heart		1.33 ±0.00	1.52 ±0.14	1.28 ±0.10
Liver		15.69 ±1.15	15.50 ±1.07	15.76 ±1.04
Spleen		0.86 ±0.05	0.85 ±0.29	0.79 ±0.14
Kidney	R	1.37 ±0.05	1.38 ±0.24	1.51 ±0.20
	L	1.31 ±0.01	1.37 ±0.09	1.44** ±0.10
Adrenal (mg)	R	215.0 ±7.1	247.5 ±53.0	276.6 ±19.7
	L	275.0 ±49.5	240.0 ±11.3	302.0 ±34.9

** p<0.01 Mean(g)±S.D.

た。500 mg(力価)/kg 群はなお変色しているものが多いはなはだしく変色したもの(黄白色)が1例みられた。休薬3カ月目にはこれらの変色は著明に回復したが、500 mg(力価)/kg 群は対照群と比較すれば、やや相違がみられた。また実験群Iの場合と同様500 mg(力価)/kg 群における腎の重量は休薬2カ月においても、対照群より増大していた。(表6)

7. 病理組織学的検査

実験群I

TUM-N 10日間筋注直後において腎の変化を確認し、さらに2カ月休薬後の病理組織学的変化についても検査しこれらの所見を表7に示し、かつ以下に要約する。

(1) TUM-N 10日間筋注直後の腎の病理所見

1) 対照群の腎の病理変化は全く認められなかった。

2) TUM-N 400 mg(力価)/kg 群の全例(4/4)に主部尿管上皮の混濁、腫脹、硝子滴変性および浮腫性膨化がやや強く現われた。(写真1)

3) TUM-N 500 mg(力価)/kg 群では全例(4/4)に尿管上皮の萎縮と浮腫性膨化あるいは硝子滴変性の部分が混在し、萎縮が強い所では上皮細胞は全く扁平となり、同時に著しい管の拡張が見られた(写真2)。したがってTUM-N 400 mg(力価)/kg および500 mg(力価)/kg の10日間投与に起因する腎の病理変化が確認された。

(2) TUM-N 10日間筋注2カ月休薬後の腎および主要臓器の病理所見

1) 対照群では肺に1/6例に軽度の加答児性気管支炎が見られたのみで、心、肝、脾、腎の各臓器については

Table 7. Histopathological Findings of Rat Kidney in 1st Experiment (10 day inj., 2 months after inj.)

Groups	Rat No.	Findings
Control	1	No remarkable changes
	2	No remarkable changes
	3	No remarkable changes
	4	No remarkable changes
	5	No remarkable changes
	6	No remarkable changes
TUM-N 400 mg/kg	7	No remarkable changes
	8	No remarkable changes
	9	No remarkable changes
	10	No remarkable changes
TUM-N 500 mg/kg	11	Cortex : Scattered proliferation of interstitial connective tissue and slight cell infiltration. Tubular atrophy or necrosis. A few hyaline casts in tubules. (Photo, 3)
	12	The same to No. 11
	13	Medulla : Atrophy of tubules and slight proliferation of interstitial connective tissue.
	14	The same to No. 12

Table 8. Histopathological Findings of Rat Kidney in 2nd Experiment (1 month inj.)

Groups	Rat No.	Findings
Control	1-1	No remarkable changes
	1-2	No remarkable changes
	1-3	No remarkable changes
TUM-N 400 mg/kg	1-4	Cortex : Hyaline droplets in tubular epithelia. Floccules in cavities of Bowmans capsules. Medulla : A few protein casts in tubules (Photo 4)
	1-5	The same to No. 1-4
	1-6	The same to No. 1-4
TUM-N 500 mg/kg	1-7	Cortex : Focal degeneration, necrosis or atrophy of tubules. Interstitial fibrosis with cell infiltration. Hyaline droplets in epithelia extendency from proximal tubules to distal ones. Desquamation of tubular epithelia and protein casts. Glomeruli : Slight hypermia. Medulla : Several casts.
	1-8	The same to No. 1-7
	1-9	The same to No. 1-7
	1-10	The same to No. 1-7

Table 9. Histopathological Findings of Rat Kidney in 2nd Experiment
(1 month inj., 1 month after inj.)

Groups	Rat No.	Findings
Control	2-1	No remarkable changes
	2-2	No remarkable changes
TUM-N 400mg/kg	2-3	Cortex: Focal proliferation of interstitial connective tissue and slight cell infiltration. Necrosis or atrophy of tubules. A few hyaline casts.
	2-4	The same to No. 2-3
TUM-N 500mg/kg	2-5	The same to No. 2-3
	2-6	The same to No. 2-3. Hyaline substance in glomerular capillary loop.
	2-7	The same to No. 2-6
	2-8	The same to No. 2-3
	2-9	The same to No. 2-6
	2-10	The same to No. 2-6
	2-11	The same to No. 2-6
	2-12	The same to No. 2-6

Table 10. Histopathological Findings of Rat Kidney in 2nd Experiment
(1 month inj., 2 month after inj.)

Groups	Rat No.	Findings
Control	3-1	No remarkable changes
TUM-N 400mg/kg	3-2	Cortex: Focal proliferation of interstitial connective tissue and slight cell infiltration. Necrosis or atrophy of tubules. Glomeruli: Rich in nuclei. Hyaline substance in glomerular capillary loop. Medulla: Occasional dilatation of tubular lumens. Casts in tubules.
	3-3	The same to No. 3-2
TUM-N 500mg/kg	3-4	Uneven surface of cortex. Focal proliferation of interstitial connective tissue and slight necrosis or atrophy of tubules. Deposition of yellowish brown pigment in tubular epithelia and edematous swelling of basement membrane. Hyperemia and cell proliferation of glomeruli. Periglomerular proliferation of connective tissue with cell infiltration. A few casts in medulla. (Photo 6)
	3-5	The same to No. 3-4
	3-6	The same to No. 3-4
	3-7	The same to No. 3-4

Table 11. Histopathological Findings of Rat Kidney in 2nd Experiment
(1 month inj., 3 months after inj.)

Groups	Rat No.	Findings
Control	4-1	No remarkable changes
	4-2	No remarkable changes
	4-3	Cortex: Vacuoles in tubular epithelium in medullary ray
TUM-N 500mg/kg	4-4	Cortex: Focal proliferation of interstitial connective tissue and slight cell infiltration. Medulla: A few hyaline casts in tubules. (Photo 7)
	4-5	The same to No. 4-4
	4-6	The same to No. 4-4
	4-7	The same to No. 4-4

全例 (6/6) とともに変化を認めなかった。

2) TUM-N 400 mg(力価)/kg では心, 肝, 脾および腎の各臓器について全例 (4/4) に変化を認めず。肝: 2/4 例に実質性肺気腫 (軽度) および包膜下に巣状出血部 (単発) を認めた。

3) TUM-N 500 mg(力価)/kg 群では腎に軽度の慢

性間質性腎炎像を全例 (4/4) に認める以外, 他の臓器 (心, 肺, 肝および脾) については全例 (4/4) 著変を認めなかった。

実験群 II

(1) 実験群 II の 1 カ月投与直後の腎の所見を表 8 に示した。他の臓器の所見もあわせて要約すると下記のと

おりである。

1) 対照群の組織学的所見では心、肝、腎、脾、副腎、全例(3/3)ともに変化を認めず。肺では1/3例に限局性に肺炎(化膿性)像を認めたが、2/3例は形態学的に正常であった。

2) TUM-N 400 mg(力価)/kg 群では全例(3/3)に腎の硝子滴変性を主としたネフローゼを認め、さらに肺では1/3例に中心静脈うっ血(軽度)を認めた。その他の変化を認めなかつた。

3) TUM-N 500 mg(力価)/kg 群では全例(3/3)に硝子滴変性、脂肪化、空胞変性などの著明なネフローゼを認めた。その他、心、肝、脾、副腎には著変を認めなかつた。

(2) 実験群Ⅱのうち、1カ月間投与後1カ月休業群の腎の所見を表9に示した。これらを他の臓器の所見とともに要約すると下記のとおりである。

1) 対照群では心、肝、脾、腎、副腎の各臓器について各2/2例に変化を認めず、肺では1/2例に軽度の気管支肺炎像を認めた。

2) TUM-N 400 mg(力価)/kg 群では、2/2例に腎に軽度の慢性間質性腎炎を認めた。その他の臓器には著変を認めなかつた。

3) TUM-N 500 mg(力価)/kg 群では8/8例に腎に中等あるいは重度の慢性間質性腎炎像を認めた。その他の臓器には著変を認めなかつた。

(3) 実験群Ⅱのうち、2カ月休業群の腎の所見を表10に示した。これらを他の臓器の所見とともに要約すると下記のとおりである。

1) 対照群：肺に包膜下の肺胞壁肥厚を見たほかは、心、肝、脾、腎に変化を認めなかつた。

2) TUM-N 400 mg(力価)/kg 群：2/2例に腎に慢性間質性腎炎(軽度)を認めた。その他の臓器には本剤に起因した変化を認めなかつた。

3) TUM-N 500 mg(力価)/kg 群：全例(4/4)に腎に慢性間質性腎炎(軽度)、3/4例に肝小葉の周辺性あるいは中心性脂肪化を認めた。その他、心、肺、脾、副腎ともに著変を認めなかつた。

(4) 実験群Ⅱのうち、3カ月休業群の腎の所見を表11に示した。これらを他の臓器の所見とともに要約すると下記のとおりである。

1) 対照群：腎は、1/3例に集合管上皮の空胞変性(軽度)を認めた。心は全例(3/3)変化を認めず。肺の1/3例に加齢性気管支炎、肝の2/3例に肝小葉の中心性脂肪化像を認めた。脾：全例(3/3)に変化を認めず、副腎は1/3例の皮質束状帯内に脂肪の増加を認めた。

2) TUM-N 500 mg(力価)/kg：腎は全例(4/4)ともに慢性の間質性腎炎(軽度)を認め、心は全例(4/4)に変化を認めず、肺には、1/4例に腫瘍性の増殖が認め

られた(限局性)。肝では2/4例に肝小葉の中心性あるいは周辺性脂肪化像を認めた。脾は全例(4/4)に著変を認めず、副腎は全例(4/4)に変化を認めなかつた。

IV. 考察および総括

ラットを用い注射用蒸留水に溶解した TUM-N 400 mg(力価)/kg, 500 mg(力価)/kg を連続10日間および1カ月間筋肉内に投与し、投与開始前および終了後血清検査、尿検査および剖検による主要臓器の観察等 TUM-N の腎に及ぼす作用を主とする検討を行うと共に投与終了後引き続き飼育した動物について上記と同じ検査を行い、TUM-N 大量投与による腎障害の確認、および休業による回復の有無について検索した。投与群は投与終了直後の血清検査において、クレアチニン、BUN、コレステロール値の増大が見られ、PSPテストも異常値を示したが、これらは休業により回復した。また表1から表4までについて平均値のみを横に比較(すなわち同一動物の投与前、投与後、休業後の比較)して考察してみても、実験群Ⅰ(表1)において、400 mg(力価)/kg 投与群では2カ月休業で投与前の値に回復しており、500 mg(力価)/kg 投与群でも休業により回復したと考えられる。一方実験群Ⅱにおいては500 mg(力価)/kg 投与群においてコレステロール値の変動はみられるが、1カ月休業の場合(表2)回復の傾向がみられた。2カ月休業の場合(表3)500 mg(力価)/kg 投与群においてNPNにバラツキが大きいものがみられるが、表2と同様の傾向を示し、3カ月休業の場合はほとんど投与前に回復したと考えられる。500 mg(力価)/kg 投与群のクレアチニン値も対照群に比し変動があるが、表4の横の比較では大きな差とは考えられない。剖検所見においても腎は TUM-N の投与により外観上変色と腫大を主とする変状を認め、この変化は10日間連続投与によるものは2カ月の休業によりほぼ完全に回復した。しかし1カ月の連続投与によつたものは、外観的に前者よりかなり重度であり、経時的に回復の程度が高まるが、500 mg(力価)/kg 投与群の腎は3カ月後も対照と比較すれば、外観上やや相違していた。上記のように TUM-N の大量連続投与により腎に変状を招来するが、この変化は可逆的であり、休業によつて回復するものである。500 mg(力価)/kg 1カ月間連続投与を行つた場合は投与終了後3カ月目にも対照群と比較すれば、外観上やや相違が認められる。

また腎重量は、本剤の亜急性、慢性毒性試験の結果よりみて、本剤投与により増大し、一方今回の実験からみて休業によつて回復すると考えられるが、500 mg(力価)/kg 投与群の場合は、10日間投与2カ月休業(実験群Ⅰ、表5)の場合も、1カ月間投与3カ月休業(実験群Ⅱ、表6)の場合も完全には回復していない傾向がみ

られる。

腎の病理組織学的所見においても、実験群 I の 400 mg (力価)/kg 群では、2 カ月の休薬により正常に回復しているが、500 mg (力価)/kg 群では、なお局所性に軽度の変化がみられた。

実験群 II においても、500 mg (力価)/kg では、3 カ月休薬によつてもなお局所性に軽度の変化がみられた。これらのことは、500 mg (力価)/kg という大量をネズミに投与した場合、腎の変化が起こり、投与を中止してもその回復に時間を要するというを示している。しかし 500 mg (力価)/kg という量はヒト常用量の 25 倍の大量であるので、ヒト常用量の範囲内では長期連続投与によ

つても重篤な腎障害は起こらず、また仮に起こつたとしても休薬により速やかに回復するものと考察される。

V. 文 献

- 1) 早野和夫 他：応用薬理，投稿中。
- 2) 長谷川大四郎 他：結核，投稿中。
- 3) 秦藤樹 他：応用薬理，投稿中。

本研究にあたり、血清諸検査の実施に協力された東洋醸造株式会社第二研究部久保田宏史、杉本研一両君に感謝いたします。

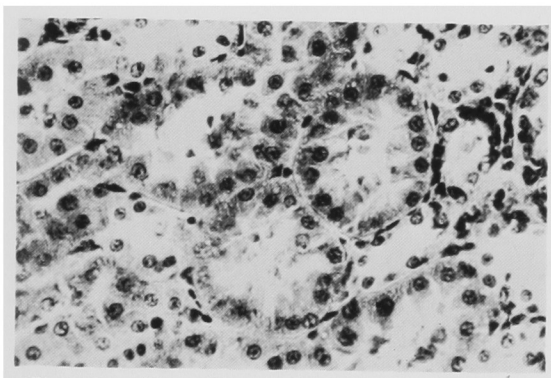


Photo 1. After 10 day injection of TUM-N 400 mg/kg ($\times 200$)

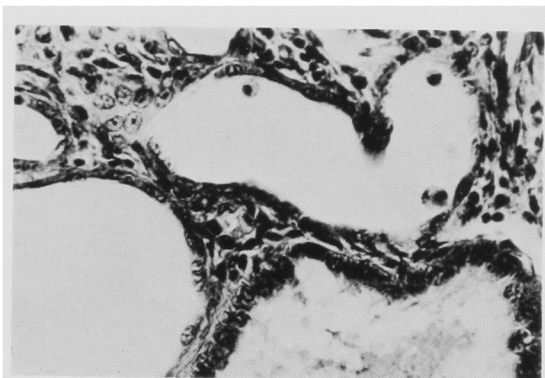


Photo 2. After 10 day injection of TUM-N 500 mg/kg ($\times 200$)

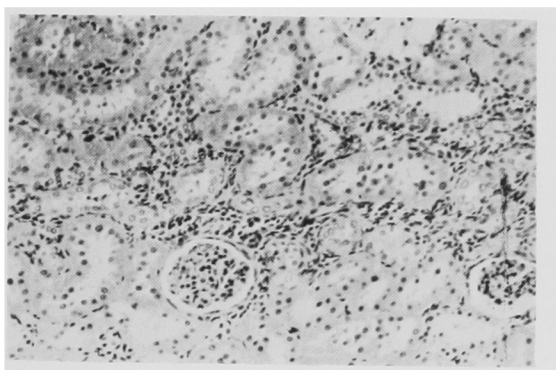


Photo 3. 10 Day injection of TUM-N 500 mg/kg and then 2 months cessation ($\times 100$)

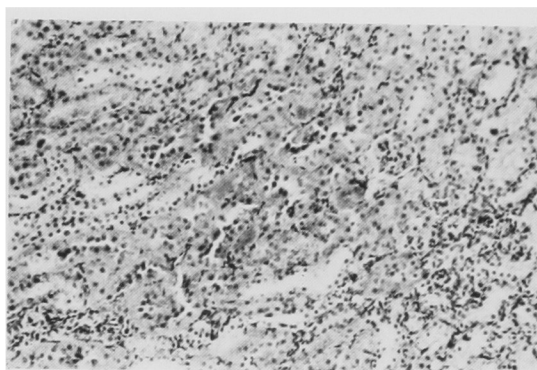


Photo 4. After 1 month injection of TUM-N 400 mg/kg ($\times 100$)

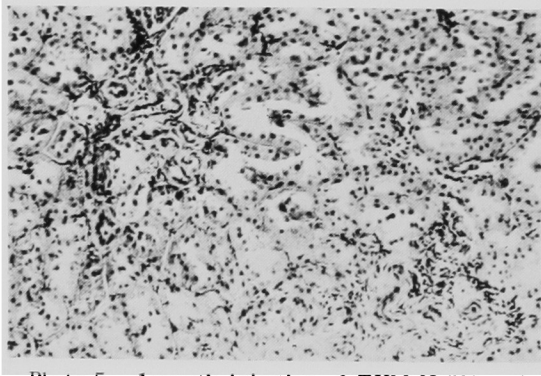


Photo 5. 1 month injection of TUM-N 500 mg/kg and then 1 month cessation ($\times 100$)

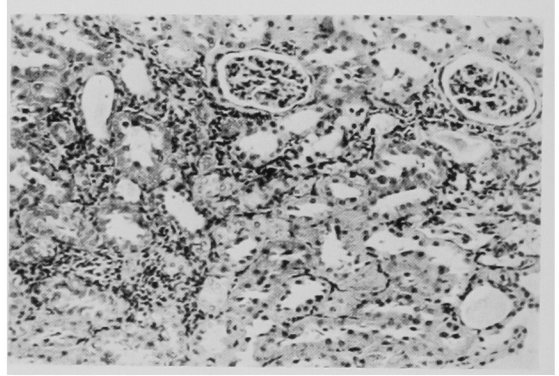


Photo 6. 1 month injection TUM-N 500 mg/kg and then 2 months cessation ($\times 100$)

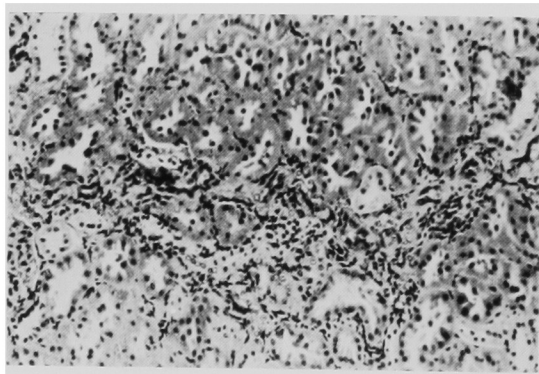


Photo 7. 1 month injection of TUM-N 500 mg/kg and then 3 months cessation ($\times 100$)