抗生剤の腎毒性にかんする研究
第1編 Kanamycin と0.4% sodium alginate 液
との併用による腎毒性増強について

新潟大学医学部第二内科（指導 木下康民教授）

武 田 元

STUDIES ON NEPHROTOXICITY OF ANTIBIOTICS
I. NEPHROTOXICITY OF KANAMYCIN WITH A COMBINATION
OF 0.4% SODIUM ALGinate

Hajimu TAKEDA

The Second Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan
(Director: Prof. Y. Kinoshita)

概要 わたくしどもはkanamycinと血漿増量剤の併用によると思われる急性腎不全の臨床例を経験したので、果して両薬物の併用により腎障害が増強されるか否かを確かめるために、家兎を用いて実験を行なった。kanamycin(KM)と血漿増量剤の一つである0.4% sodium alginate液のおのおの単独投与では、主に近位尿細管の障害を認めたが、乏尿や血中尿素窒素の上昇は生じなかつた。しかし、それらの併用により、乏尿や血中尿素窒素の上昇を来し、組織学的にも尿細管の障害が増強されることが明らかとなつた。その障害の増強はKMと0.4% sodium alginate液とによるおのおの障害の単なる重なり合いであろうと考えられ、乏尿の成立機序は尿細管腔の閉塞によるものではなくて、尿細管の細胞傷害の増強により、何らかの腎内循環の変動を来したためと考えられた。以上のことより、臨床的にKMとsodium alginate液との併用時に発生した急性腎不全は、両薬物の併用による腎障害増強の結果であることが明らかにされた。

I. 緒 言

Kanamycin (KM) は一般細菌感染症や結核症の治療に広く用いられているが、その副作用として第8脳神経や腎を障害することが知られている。とくに第8脳神経障害による聴力低下はかなりの頻度を生ずる。しかし、その腎毒性にかんしては、結核症に対する間歇的投与法による観察で一過性に蛋白尿、円柱尿、顕微鏡的血尿をみるに過ぎないが¹⁾²⁾、連日投与時には腎毒性が更に強ま

ることもある。

一方、0.4% sodium alginateと各種アミノ酸を含み、血漿増量薬として用いられているSupamin plusによるとと思われる急性腎不全の臨床例が報告されている³⁾⁴⁾⁵⁾。また、同じ血漿増量薬であるdextranやPVP等による腎障害も報告されているが、これらの投与が短期間であるならば、腎障害は軽度で、しかもKMによる腎障害と同様に可逆的である。

化学療法の父といわれるPaul Ehrlichは多くの

〔昭和45年2月14日受稿〕

薬物の開発に際して、中毒量 (LD_{50}) と有効量 (ED_{50}) の比である治効係数を考え、それが大であるほど秀れた薬物とした。

しかし、個々の薬物の治効係数が大であつても、同じ臓器や組織に選択的毒性を持つ薬物が2剤、3剤と併用されたならば、その臓器、あるいは組織に対する毒性は当然増強されるであろう。

Kanamycinと血漿増量薬の併用時に急性腎不全が発生することが判明し、その臨床例はわたくしどもの共同研究者により報告されているが⁶⁾、両薬の併用により果して腎障害が増強されるかどうかを確かめるために、家兎を用いて実験を行なつた。その成績を示し、若干の考察を加えた。

II. 実験材料

1) Kanamycin(KM): 硫酸カナマイシン 1 g (力価) を 4.2ml の注射用蒸留水に溶解し、200mg (力価)/mlとして用いた。

2) Supamin plus No. 2 (SP), (住友化学工業製): その 500ml中の組成はTable 1 の如くである。

3) 0.4% sodium alginate液(SA): sodium alginate (平均分子量20,000, 住友化学工業より提供) 4 g と食塩 3 g を 900mlの蒸留水に溶解し、30分間 110°Cに加熱滅菌した後に、注射用50%ブドウ糖液 100mlを混和して作製した。

III. 実験方法

体重約 2 kgの家兎を用い、3～5羽を1群として、KM, SP, SAを下記の如く7群に分け、10日間連日注射を行なつた。SPとSAはアトム針を用いて耳静脈より徐々に静注した。

〔実験1〕

- 1) KM 150mg/kg筋注群
- 2) KM 300mg/kg筋注群
- 3) SP 25ml/kg静注群
- 4) KM 150mg/kg筋注と SP 25ml/kg静注との併用群
- 5) KM 300mg/kg筋注と SP 25ml/kg静注との併用群

〔実験2〕

6) SA 25ml/kg静注群

7) KM 300mg/kg筋注と SA 25ml/kg静注との併用群

これら7群を下記の四つの事項について比較検討した。

1) 尿所見

注射前より注射終了後までの11日間連日尿量を測定し、Hemacombistixを用いて蛋白尿、および血尿の有無を調べた。

2) 血中尿素窒素 (BUN)

注射前、注射開始後5日、10日に耳静脈、または耳動脈より採血して測定した。

3) KMの血中濃度

注射開始後1日、5日、10日に採血し、*Bacillus subtilis* PCI 219株を検定菌とする薄層カップ法により測定した。

4) 腎組織像

注射開始後10日に家兎の両腎を摘出し、その切片を10%ホルマリン液で固定し、HE染色、PAS染色を行ない、光顕像を観察した。また、他の切片を20%オスミウム液 (S-collidine buffer) で固定し、ユボン樹脂に包埋し、鉛染色を施して電顕像を観察した。

IV. 実験成績

〔実験1〕

1) 尿所見

① 尿量: 各群の平均尿量では3群でわずかに尿量の増加を認めた他は、各群に著変がなかった。しかし、5群の3羽中2羽は注射後7～8日より乏尿を来とし、死亡した。

② 蛋白尿: 1群では注射後4日より一部に時々軽度の蛋白尿を認めたが、2群ではほとんど全例に出現した。3群では蛋白は陰性か、出現しても軽度であつた。4群では3羽中2羽に蛋白が出現し、5群では全例に認めた (Fig. 1)。

③ 血尿: 1群の一部に極く軽度の血尿をみたが、2群ではほとんど全例に認め、一部に著明な血尿が出現した。3群では全く出現しなかつた。4群では一部に血尿をみ、1羽に注射後9日

Fig. 1. Urinary protein (Group 1~5).

Fig. 2. Red blood cell in urine (Group 1~5).

より著明な血尿を認めた。5群ではほぼ全例に出現し、1羽では早期より著明な血尿を認めた (Fig. 2)。

2) BUN

1, 2, 3群の単独注射群ではBUNの上昇は全く認められなかったが、4, 5群の併用群では全例に上昇をみ、5群の3羽のうち2羽は注射開始後7日と9日に死亡した (Fig. 3)。

3) KMの血中濃度

1群ではKMの血中蓄積がほとんど認められな

かつたが、2群では3羽中2羽に蓄積をみた。2群での血中蓄積はKMの注射量にも関係があると考えられる。4, 5群の併用群では全例に血中蓄積を認めた (Fig. 4)。

4) 腎組織像

① 光顕像： 1群では糸球体に著変がなく、主に尿細管に病変が認められた。すなわち、近位尿細管の上皮は空胞形成のため胞体がすけてみえ、稀に尿細管上皮のエオジン好性細顆粒状の崩壊が認められた。これはPAS染色で陰性な

Fig. 3. BUN (Group 1~5).

いし弱陽性であった。遠位尿細管上皮にも萎縮、変性がみられ、管腔は脱落細胞や円柱を容れて拡張していた（光顕写真1）。なお小葉間動脈の周囲に円形細胞が浸潤したところがあった。

2群では1群と比較して尿細管の変化は著明で（光顕写真2）、ところどころに硝子滴変性も認められた。硝子様円柱も多くみられた。なお極く稀に糸球体係蹄の一部に血漿滲注が認められた（光顕写真3）。

3群では限局性に尿細管上皮の空胞変性が著明で、ところどころ上皮が崩壊し、エオジン好性粗顆粒状物質が尿細管に充満しており（光顕写真4）、PAS染色強陽性であった（光顕写真5）。また、主に遠位尿細管腔が拡張しており、糸球体には数個までの偽好酸球の浸潤したところがあった。

4群では1群あるいは3群と同様の病変の他に、尿細管に明らかにヘマトキシリンに淡染する物質が認められ（光顕写真6）、PAS染色強陽性

Fig. 4. Concentration of kanamycin in serum.

であった。

5群では4群よりも病変は広範かつ高度で（光顕写真7）、稀に糸球体出血が認められた。

② 電顕像： 1, 2群では近位尿細管上皮細胞の変化が主で、その細胞質中には電子密度の高い物質を含んだ一重の膜で囲まれた直径約2μのほぼ円形の封入体が多数みられた（電顕写真1）。これを強拡大でみると、封入体の内容物として電子密度の高い、amorphousな物質、リング状構造物、小空胞等がみられた。変化の強い細胞では細胞質は不均等になっていた（電顕写真2）。

この封入体は細胞傷害の結果、変性に陥った細胞質の一部が処理される過程のものであつて、cytolysomeと考えられた。これと同様の封入体は集合管にも多数みられた。また、1, 2群ともに上皮細胞の封入体はあるが、2群に多数含まれていた。

光顕写真 (A)

写真1. KM 150mg/kg筋注群. HE, $\times 200$. 脱落細胞を容れ、拡張した尿細管と尿細管上皮の空胞形成.

写真4. SP 25ml/kg静注群. HE, $\times 200$. 尿細管上皮の空胞変性ならびに尿細管における上皮の崩壊とエオジン好性粗顆粒状物質の充満.

写真2. KM 300mg/kg筋注群. HE, $\times 200$. 尿細管上皮のエオジン好性粗顆粒状の崩壊と著明な空胞形成.

写真5. SP 25ml/kg静注群. PAS, $\times 200$. 写真4と同一例の腎, 粗顆粒状物質はPAS染色強陽性である.

写真3. KM 300mg/kg筋注群. HE, $\times 400$. 糸球体の一部に血漿滲注が認められる.

写真6. KM 150mg/kg, SP 25ml/kg併用群. HE, $\times 200$. ヘマトキシリン淡染物質が尿細管に認められる.

写真7. KM 300mg/kg, S P 25ml/kg併用群. HE, $\times 200$. 尿細管上皮の空胞形成, 崩壊とエオジン好性粗顆粒状物質あるいはヘマトキシリン淡染物質の充満.

写真10. S A 25ml/kg静注群. HE, $\times 200$. 近位尿細管上皮の崩壊とエオジン好性粗顆粒状物質の充満.

写真8. S A 25ml/kg静注群. HE, $\times 200$. 糸球体の硝子様血栓と尿細管上皮の変性, 萎縮.

写真11. KM 300mg/kg, S A 25ml/kg併用群. HE, $\times 200$. 尿細管上皮の著明な変性, 崩壊とエオジン好性粗顆粒状物質あるいはヘマトキシリン淡染物質の充満.

写真9. S A 25ml/kg静注群. HE, $\times 400$. 糸球体係蹄分葉の壊死性滲出性病変.

写真12. KM 300mg/kg, S A 25ml/kg併用群. P A S, $\times 200$. 写真11と同一例の腎, エオジン好性粗顆粒状物質もヘマトキシリン淡染物質もP A S強陽性である.

電顕写真 (B)

写真1. KM 300mg/kg筋注群. $\times 2,800$. 近位尿細管上皮細胞内に多数の電子密度の高いリング状の封入体が見られる。尿細管腔内にも細胞質に見られたと同じリング状構造物で満たされている。

写真2. KM 300mg/kg筋注群. $\times 20,000$. 写真1での電子密度の高いリング状構造物は、いわゆるmyelin様構造を呈し、これらが数コ集まって1枚の膜で囲まれ、cytolysomeの形をとっている。

写真3. S P 25ml/kg 静注群. $\times 7,500$. 近位尿細管上皮細胞は扁平化し、核上部の細胞質は脱落したかの如くで、microvilliは見られない。核膜には凹凸ができ、萎縮しているようである。細胞質には多数の空胞が見られ、管腔内にはS Aの結晶と思われる物質が見られる。

写真4. KM 300mg/kg, S P 25ml/kg 併用群. $\times 4,800$. 近位尿細管上皮細胞には写真1, 2に見られたと同様のmyelin様構造物を持ったcytolysomeが細胞質を埋めている。核質は不均一になつている。細胞管腔面はmicrovilliがほとんど消失し、管腔内には結晶物が見られる。

3群では近位尿細管上皮細胞が扁平化し、核上部の細胞質は脱落したかの如くで、microvilliはみられなかつた。核膜には凹凸ができ、あたかも萎縮している様であつた。mitochondriaは大小不同で、不規則な外形を呈していた。また、細胞質には多数の空胞がみられ、管腔内にはsodium alginateと思われる物質がみられた(電顕写真3)。

4, 5群では単独群と同様に近位尿細管上皮細胞の変化が主であつたが、その細胞質はcytolysomeと考えられた封入体で充満し、この封入体中には1, 2群にみられなかつた電子密度の大きい円形の粗大顆粒が含まれていた。核質は不均等でmitochondria基質は稀薄化していた(電顕写真4)。

以上の所見からKMやSP単独投与に比べて、その併用により機能的にも組織学的にも腎障害が增強されるということが明らかとなつた。その主な障害部位は尿細管、とくに近位尿細管であつた。

〔実験2〕

SPにはTable 1の如く多くの成分が含まれているが、総合アミノ酸輸液とKMの併用による腎障害の臨床例には遭遇しないことから、KMとの併用時に腎障害を惹起させるものは恐らくsodium alginateであろうと推測し、家兎にKMとSAを用いて実験を行なつた。

1) 尿所見

① 尿量： 6群の平均尿量は減少せず、むしろ増加の傾向にあつた。7群では注射後6日より

Fig. 5. Urine volume (Group 6 and 7).

り5羽中3羽に乏尿を認め、いずれも実験途中で死亡したが、生き残つた2羽では尿量減少はみられなかつた (Fig. 5)。

② 蛋白尿： 6群では注射後2日より5羽中1～3羽に蛋白尿が出現したが、7群では5羽中4羽に認められた (Fig. 6)。

③ 血尿： 6, 7群ともに同じ傾向を示し、注射後1日より5羽中2～4羽に血尿を認めた (Fig. 6)。

2) BUN： 6群ではBUNの上昇を認めなかつたが、7群では全例に著明な上昇を認めた (Fig. 7)。

3) KMの血中濃度

7群では著明な上昇を示し、2, 5群よりも高度の蓄積を認めた (Fig. 4)。

4) 腎組織像

① 光顕像： 6群では尿細管のみならず糸球体にも病変が認められた。一部の糸球体に硝子

Table 1. Supamin plus No. 2 (500ml contains).

Sodium Alginate	2000 mg
L-Isoleucine	950
L-Leucine	1275
L-Lysine·Hcl	2400
L-Methionine	950
L-Phenylalanine	1275
L-Threonine	950
L-Tryptophan	325
L-Valine	950
L-Arginine·Hcl	1925
L-Histidine·Hcl	850
Sodium L-Aspartate	2075
Aminoacetic Acid	1075
D-Sorbitol	25000

Fig. 6. Urinary protein and red blood cell in urine (group 6 and 7).

Fig. 7. BUN (group 6 and 7).

様小血栓の形成ないし血漿滲注(光顕写真8)や係蹄の融解, 出血等が認められた。6~7個までの偽好酸球が浸潤したものもあつた。稀に係蹄分葉の一部に局限した壊死性滲出性病変もみられた(光顕写真9)。尿細管の変化は3群とほぼ同様であつたが, その程度は一層強かつた(光顕写真8, 10)。なお1例にヘマトキシリンとエオジン両染色性のPAS陽性の物質が一部の尿細管に認められた。

7群では腎全体に高度の変化が生じていた。6群の病変に加えて, 尿細管上皮の空胞形成, エオジン好性細顆粒状の崩壊, 尿細管におけるヘマトキシリン淡染かつPAS陽性の物質の充満等が著明であつた(光顕写真11, 12)。糸球体の滲出性融解性変化も増強していた。

② 電顕像: 6群は3群と, 7群は5群と

ほぼ同様の所見を認めた。

以上の所見より, SPによる腎障害はその一組成であるSodium alginateによることが明らかとなつた。

V. 総括ならびに考案

緒言にも述べたように, KMによる腎障害の臨床例については多くの報告があるが, その大半は一過性, または間歇的な蛋白尿, 顕微鏡的血尿, 円柱尿の出現を認めたに過ぎなかつた。わたくしどもの実験においても蛋白尿や血尿を認めたが, KM 300mg/kg, 10日間という大量投与にもかかわらず, BUNの上昇を全く認めなかつた。しかし, 一部の臨床例には乏尿とBUNの上昇を来し, 腎生検で急性尿細管壊死の所見を示した例もある⁷⁾。

KMによる腎障害は年令と統計学的に有意の相関を示し, 老人は障害に一層敏感であり⁷⁾, また, KM療法を開始する前より腎機能障害のある患者では, KMの投与により腎障害が増強される危険性が大きいので, KM療法中は勿論のこと, 投与前にも腎機能検査を施行すべきである⁸⁾。現在一般に用いられている腎機能検査法でも潜在的腎障害を見落す可能性がある⁹⁾。従つて, KMの投与により上記のような重篤な腎障害を来した時には, その原因として治療開始前よりの潜在的腎障害が考えられる場合があるかも知れない。

腎毒性を有する抗生剤にはamphotericin B等のpolyene系抗生剤, polymyxin B, colistin等のpo-

lypeptide系抗生剤, KM, streptomycin, kanen-domycin, aminosidin, gentamycin等のaminoglycoside系抗生剤等が知られており, その主な障害部位はいずれも尿細管上皮細胞である. この尿細管上皮細胞への選択的毒性は, 上記薬物の大部分が腎から排泄されるということと, 真菌や細菌に対する作用機序との両方に密接に関係しているようである.

一方, S P単独投与による急性腎不全の臨床例は二, 三報告されているが, いずれも手術時に使用したものである. その他の血漿増量薬による腎障害についても多くの報告がある.

Morgan等は低分子dextran (Dx) の投与中に乏尿を来した末梢循環不全患者の3例を報告しており, 腎生検により近位尿細管の空胞化を認めている. 彼らは乏尿の原因として, Dxによる尿細管腔閉塞によるのではなく, 膨脹した尿細管細胞による尿細管腔の閉塞, または尿細管細胞中にとり込まれたDxによる細胞傷害によるものと推測している. Maillouxらは上記の3例がともに末梢循環不全を伴っていたことに注目して, イヌの左腎動脈を狭窄した後に10%低分子Dxを500ml注入した. 注入直後, 一部のイヌに左腎の無尿, または著明な乏尿を認め, 注入後1時間でも左腎の無尿を認めている. その無尿のイヌの左腎動脈狭窄をといたにもかかわらず, 無尿が持続したと述べており, その原因として, この実験の様に濾過圧が減少している場合には, Dxで惹起された尿粘稠度の著明な増加により, 尿細管での尿うつ滞を生じ, さらに尿細管水再吸収の増加を伴い, Dxが沈着して尿細管の不可逆性の閉塞を生ずるのであると推論している¹⁰⁾.

PVP¹¹⁾やgelatin¹²⁾による腎障害も報告されており, その主病変はやはり尿細管上皮細胞の空胞化である.

Allenはこのような尿細管上皮細胞の変化は50% sucrose, 50% glucose, 50% xylose, 20% inulin, 15% creatinin液等の高張溶液でも生ずることを述べ, osmotic nephrosisと呼んだ. 彼はまた, glucose

のように生体内で代謝される物質は空胞化が少なく, 代謝されずに短時間で大量に腎より排泄される物質では空胞化が強いことを述べ, これらの物質が近位尿細管腔に高濃度で濾過されるために膠質滲透圧が高まり, 尿細管周囲の毛細血管から上皮細胞へ吸水を生じ, 一時的な腫脹を来たすのであろうと推論している¹³⁾.

わたくしどもの今回の健常家兎を用いた実験では, 0.4% sodium alginate液25ml/kg, 連日10日間という大量を投与したにもかかわらず, 尿量は減少せず, BUNの上昇も全く認めなかつた. その腎組織の光顕像では尿細管, とくに近位尿細管上皮細胞の空胞変性のみ, 電顕像では近位尿細管上皮細胞の細胞質に空胞を認め, 核上部の細胞質は脱落したかの如くで, microvilliはみられなかつた.

それ故に, 少なくとも健常腎ではsodium alginateの沈着により, 乏尿を来す程の尿細管腔の閉塞が生じ, 急性腎不全を来すということは否定することができた.

また, KMと血漿増量薬との併用によると考えられる急性腎不全の臨床例は, 既にわたくしどもの共同研究者が詳細に報告しているが, 今回の実験によりKMとS P, すなわちSAとの併用により腎障害, とくに近位尿細管の障害が増強されることが明らかとなつた. わたくしどもはこの腎障害の増強をKMとSAによるおのおのの腎障害の単なる重なり合いであろうと考えている.

しかし, 上田豊史らは試験管内でKMとSAを混じ, 一定のpHに保つと沈殿を生ずるということを重視し, 併用による腎障害の増強は尿細管腔内でのKMとsodium alginateとの化学的結合によるものと主張しており, さらに, KMと同じaminoglycoside系抗生剤とSAとを併用した際に, その腎障害の程度に差違があるのは, それらの結合度が異なるためだとしている¹⁴⁾¹⁵⁾.

後日, 報告する予定であるが, わたくしどもの行なつた実験では各種のaminoglycoside系抗生剤単独投与群において, 尿所見, 腎組織像等より障

害の程度の差違を認めており、さらにKMとDxとの併用でも腎障害が増強されることから、わたくしどもは各種のaminoglycoside系抗生剤とSAとの併用による腎障害の程度の差違は抗生剤自体の腎毒性の相違によるものと考えている。

従来、急性尿細管壊死における乏尿の成立機序は、尿細管細胞の傷害により糸球体濾液が無選択に間質に逆流し、腎血流の器械的閉塞を生ずるために糸球体濾過が減少するためと考えられていた¹⁵⁾¹⁷⁾。しかし、武内は乏尿と間質浮腫とが必ずしも相関しないことを指摘し、尿細管細胞の傷害により何らかの腎内循環の変動を生ずるために、糸球体濾過が減少し乏尿を生ずるのであろうと推論している¹⁸⁾。

わたくしどもの実験ではKMとSAとの併用群のみに乏尿を認めたが、腎組織像では一部の糸球体に病変を認めたのみであり、糸球体の障害により乏尿が生じたとは考えられなかつた。

また、KMおよびSAのおのおのの単独注射群では乏尿が認められなかつたのは、尿細管の細胞傷害の程度に関連しているものと考えている。

VI. 結 論

KM単独筋注群、SA単独静注群、KMとSAとの併用群に分けて、家兎に10日間連日注射を行ない、尿所見、BUN、KMの血中濃度、腎組織像について比較検討し、次の結果を得た。

1) KM投与により主に尿細管上皮細胞の傷害を認めたが、乏尿、BUNの上昇、KMの血中蓄積を来すには至らなかつた。

2) SA投与によつても主に尿細管上皮細胞の傷害を認め、一部の糸球体に渗出性融解性病変もみられたが、乏尿を来たさず、尿量増加の傾向を示し、BUNの上昇も認めなかつた。

3) KMとSAとの併用により尿細管上皮細胞の傷害像が増強し、乏尿、BUNの上昇、KMの著明な血中蓄積を生じた。

4) 併用による腎障害の増強はKMとSAとによるおのおのの障害の重なり合いであろうと考えられた。

5) 併用による乏尿の成立機序は、主にネフロン障害による何らかの腎内循環の変動のためと考えられた。

以上の成績より、臨床的にKMとSAとの併用時に発生した急性腎不全は、両剤の併用による腎障害増強の結果であることが確認された。

文 献

- 1) 堂野前維摩郷, 他: カナマイシンによる肺結核治療の臨床的研究(第2報), 日本臨床結核, 18(5): 306—315, 1959. —2) Simpson, David G. et al.: Kanamycin, Treatment of Pulmonary Tuberculosis, Amer. Rev. resp. Dis., 82(1): 11—12, 1960. —3) 端野博康, 他: 術後急性腎不全に対する腹膜灌流法, 外科治療, 16(5): 501—508, 1966. —4) 宮本茂: 全身麻酔後に併発した急性腎不全5例, 麻酔, 14(8): 713—714, 1965. —5) 野尻正寿, 他: 術後急性腎不全の1例, 日腎誌, 9(1): 200—201, 1967. —6) 木下康民, 他: 薬剤による腎障害, KanamycinとPlasmaexpander併用例の検討, 最新医学, 23(7): 1490—1505, 1968. —7) Finegold, Sydney M.: Kanamycin, Arch. intern. Med., 104: 15—28, 1959. —8) Trussb, F. et al.: Kanamycin und Nierenfunktion, Ein Beitrag zur Anwendung von in der Urologie, Dtsch. Med. Wschr., 85(4): 151—155, 1960. —9) Morgan, T.O. et al.: Renal Failure associated with Low-Molecular-Weight Dextran Infusion, Brit. med. J., 2: 737—739, 1966. —10) Mailloux, Lionel et al.: Acute Renal Failure after Administration of Low Molecular-Weight Dextran, New Eng. J. Med., 277(21): 1113—1118, 1967. —11) 小島瑞, 他: PVP補液の生体に及ぼす影響, 最新医学, 20(2): 453—468, 1965. —12) Grien, W. et al.: Histologische und Physiologische Untersuchungen an Ratten nach Verabreichung des Plasma expanders Gelifundol, Anaesthesist, 13(10): 321—333, 1964. —13) Allen Arth C.: The Kidney, Second Edition, P. 324—330, Grune & Stratton, New York, 1962. —14) 上田豊史, 他: 急性腎不全の発生病理に関する研究(第1報), KM, アルギン酸ソーダ併用による急性腎不全に関する実験的研究, 日腎誌, 11(1): 208, 1969. —15) 上田豊史, 他: 急性腎不全の発生病理に関する研究(第2報), KM, アルギン酸ソーダ併用による急性腎不全の形態学的研究, 日腎誌, 11(1): 208, 1969. —16) 諏訪紀夫: 間質性腎炎—所謂腎炎の形態学的基礎の検討, 最新医学, 11(2): 167—175, 1956. —17) Oliver, Jean et al.: The Pathogenesis of Acute Renal Failure associated with Traumatic and Toxic Injury. Renal Ischemia, Nephrotoxic Damage and the Ischemic Episode, J. Clin. Invest., 30: 1307—1351, 1951. —18) 武内重五郎: 腎循環—その基礎と臨床, 日内会誌, 57(9): 1075—1091, 1968.