

THE EFFECT OF THE EXPERIMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION OF NETILMICIN NASAL NEBULIZING TREATMENT ON CHRONIC SINUSITIS

Yoshio Nishizawa

The Department of Allergology, Shinseikai Hospital

The Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science

SUMMARY

In this investigation was done netilmicin nasal nebulizing therapy in the experimental animal with chronic sinusitis induced with *S. aureus* from clinical sample and patients with chronic sinusitis.

- 1) In experimental animal model, bacterial eradicated ratio was not so far difference between nasal nebulizing therapy, intra muscle injection and intra venous dripping injection. However, serum netilmicin (NTL) concentration increased two latter method, but not the first method. Urinary γ -GTP activity showed the exactry same changed. These data suggested that NTL should be given by nasal apply for satisfactory.
- 2) In clinical investigation in patients with chronic sinusitis, NTL nasal nebulizing therapy were useful tool for eradicating infectious bacterias.

- 3) Serum NTL concentration did not detectable in patients administrated this therapy.

- 4) Patient who had given with NTL (100mg/day for 3-5 days) in other clinic, urinary γ -GTP activity was elevated. After NTL nasal nebulizing therapy, this γ -GTP elevation gradually decreased and 3 days after its level reached to normal range in all cases.

- 5) Severe side effects and change of clinical data did not detected during NTL nasal nebulizing therapy.

These data suggested that NTL was useful antibiotics for chronic sinusitis treatment restricted nasal nebulizing therapy. However, intra muscle injective and intra venous injective administration may induce renal severe toxic effects.

Netilmicin の慢性副鼻腔炎への鼻吸入療法に対する基礎的臨床的検討

真正会病院・アレルギー科

滋賀医科大学・麻酔学教室

西澤芳男

緒 言

新に開発された aminoglycosides 系抗生物質（以下 AGs と略す）である Netilmicin（以下 NTL と略す¹⁾の慢性副鼻腔炎に対する nasal nebulizing therapy が従来の Gentamicin（以下 GM と略す）と比較し自覚症状、他覚的所見、菌消失の点からより有用であるかを検討する目的で ①C57 black mice 上顎洞に *staphylococcus aureus* (*S. aureus*) を接種し臨床用量を動物量に換算した NTL, GM の静脈, 筋肉, 鼻ネブライザー療法における菌消失率の検討, 血中濃度測定, AGs は腎近位尿細管刷子膜縁に毒性をしめすため AGs で刷子膜炎より遊離する γ -glutamyltranspeptidase（以下 γ -GTP と略す, E.C. 2. 3. 2. 2.）の尿中活性の変化, ②慢性副鼻腔炎患者に対する NTL 鼻吸入療法の臨床効果, 血中 NTL 濃度測定等より検討を加え若干の知見をえたのでこれを報告する。

対象と方法

1) 動物実験

①動物：C57 black 56 週雄系 mice（静岡動物）を一群10匹を用いて検討した。

②菌の接種

慢性副鼻腔炎患者30名よりえた *S. aureus* 菌を分離, 培養, 同定し同菌のみと確認したのち, これらをまぜ 10^8 個/ml をマウス上顎洞に接種し, 慢性副鼻腔炎病態実験 mice を作製した。

③NTL, gentamicin (GM) の筋注法, 点滴静注法：NTL, GM それぞれ 75mg/kg, 40mg/kg 1日2回, 1週間筋肉注射, または点滴静注した。

④NTL, GMの鼻吸入療法：マウス用マスクを作製しこれを超音波 nebulizer につき $0.4\text{mg}/0.1\text{ml}/\text{kg}$ の rinderon に $60\text{mg}/\text{kg}$ の GM を加え注射用生理食塩水を加え1回用量を $5\text{ml}/\text{kg}$ とし1週間2日投与し4週間治療経過を観察した。NTLでは100

mg/kg量とし同様吸入観察した。

⑤腎NTL receptor の分離：Wister 雄系ラットより Nishizawa らの方法で分離精製し thin layer chromatography で分離した。

2) 慢性副鼻腔炎に対する NTL 鼻吸入療法

16~44歳の10名（男：女=5：5平均年齢27.6歳）の慢性副鼻腔炎罹患で他医で3~5日（平均4.7日）NTL100mg/日の筋肉注射をうけており, 筆者のアレルギー外来へ転医してきた患者を対象とした。

3) NTL 鼻吸入療法による NTL の臨床効果

前報同様二木の自覚症状, 他覚的所見, これにもとづく Score 化効果判定,³⁾ 菌消失等に関して検討を加えた。（判定基準は前報参照⁴⁾）

4) 血中NTL, GM 濃度

共に NTL, GM の原末をもとに¹²⁵I を用いて radioimmunoassay 法を確立して mice ヒト血清を用い測定した。^{6,7)}

5) 尿中 γ -GTP 活性の測定

24時間防腐剤を加えることなく蓄尿し, よく混和後一部尿をとり γ -GTP 活性を西澤らの方法で測定し U/day で表現した。⁸⁾ なお, mice では代謝用ケージ内で mice を飼育し24時間尿をえた。

6) NTL 鼻吸入療法による臨床検査値の変化

各症例の NTL 前投与量, 基礎疾患, 個人差等により臨床検査値は異なるため NTL 鼻吸入前値を100とし投与終了後値をこれに対する % of control でしめし, 全症例の平均値士標準偏差でしめした。また, 個々の症例で有意の変化が認められた場合は別個に示めした。検査項目は RBC, Hb, Hct, WBC, platelet, GOT, GPT, LDH, LAP, Alp, γ -GTP, Total-bilirubin Direct bilirubin, BUN, creatinine, K^+ Uric acid を検討した。

7) NTL 鼻吸入療法による副作用の検討

受診毎に詳細な問診により N T L 鼻吸入療法にもとづく副作用をくまなく聞き出した。

8) N T L 鼻吸入療法による慢性副鼻腔炎への効果の総合判定

前述の臨床効果, 菌の消失, 臨床検査値の変化, 副作用の点から慢性副鼻腔炎に対する N T L 鼻吸入療法の総合有用度を判定した。

9) N T L の慢性副鼻腔炎への鼻吸入療法

50mg/ml の N T L を 0.4mg/0.1ml の rinderon と混和注射用生理食塩水を用い 1 回使用量を 5 ml として 1 週に 2 回投与し 4 週間治療経過を観察した。

結 果

1) マウスに於る実験的慢性副鼻腔炎に対する N T L, G M の各種投与方法による菌消失率, 血中濃度, 尿中 γ -G T P の変化

30例の慢性副鼻腔炎よりえた *S. aureus* を分離, 培養し同定上同菌のみと確定しえたものを混合し 10^8 値/ml とし C57 black mice 上顎洞に接種し慢性副鼻腔炎病態モデル mice を作製した後 G M. 40mg/kg もしくは N T L 75 mg/kg を 1 日 2 回静脈内へ点滴した群, 同量の G M もしくは N T L を 1 日 2 回筋肉注射した群, 1 mg/kg の G M もしくは 1.785mg/kg の N T L を鼻吸入させた 6 群間において点滴静注, 筋肉注射では 2 週後の鼻吸入療法では 4 週後の菌消失率, N T L, G M の血中濃度, 尿中 γ -G T P 活性に関して検討した。点滴静注法では菌消失率は G M で 78.6 ± 12.1 , N T L で 68.9 ± 11.4 であった。一方, 生理食塩水投与対照群では菌量は $211.4 \pm 58.3\%$ であった。血中 G M, N T L 濃度は筋肉注射後で 30 分, 静脈投与開始 60 分後, peak に達し共に 6 時間後に投与前のレベルに覆した。一方, 対照として用いた生理食塩水投与群では血中 G M, N T L はいかなる上昇をもしめさなかった。筋肉注射において菌消失率は G M で $71.3 \pm 13.51\%$, N T L で $60.8 \pm 10.9\%$ であった。対照の生理食塩水投与群では $198.8 \pm 42.6\%$ の菌

量の増加率が認められた。血中, G M, N T L 濃度は注射後 1 時間後に peak に達し 6 時間で投与前レベルに覆した。一方生理食塩水投与群では付らの血中 G M, N T L 濃度の変化はみとめられなかった。鼻吸入療法では, G M で $89.9 \pm 4.6\%$, N T L で $79.2 \pm 6.9\%$ の菌消失率を認めた。一方, 生理食塩水吸入群では $191.2 \pm 50.1\%$ の菌量の増加を認めた。一方鼻吸入療法では血中 G M, N T L 濃度共対照の生理食塩水と同様何ら血中濃度の上昇は認められなかった。(Table 1) 一方, 尿中 γ -G T P 活性は点滴静注法, 筋肉内投与で G M では共に投与後 3 日目より上昇をしめし 7 日目には何ら投与していない場合の 3 倍以上に達これらは投与終了後 14 日目まで有意の上昇しめした。N T L でも G M と点滴静注法, 筋肉注射では同様の傾向を示したが鼻吸入療法では N T L, G M 共に対照の生理食塩水同様何ら有意の尿中 γ -G T P の上昇をしめさなかった。(Fig. 1)

Therapeutic method	N T L (%)	G M (%)	Physiological saline (%)
Nasal nebulizing therapy	79.2 ± 6.9	89.9 ± 4.6	191.2 ± 50.1
Intravenous drop injective therapy	68.9 ± 11.4	78.6 ± 12.1	211.4 ± 58.3
Intramuscular injective therapy	60.8 ± 10.9	71.3 ± 13.5	198.8 ± 42.6

Table 1

Bacterial eradicated ratio after N T L or G M nasal nebulizing therapy in experimental model mice infected 10^8 /ml *S. aureus* from patient with chronic sinusitis

G M : 40mg/kg \times 2 times/day \times 7 days intramuscular administration the same dose \times 7 days intravenous dropping administration or 60 mg/kg + 0.4mg/0.1ml/kg rinderon dissolved 5 ml/kg of stealized distilled water : the same dose \times 2 times/week for 4 weeks

N T L : 75mg/kg \times 2 times/day \times 7 days Intramuscular administration,

the same dose $\times 7$ days intravenous dripping administration or 100mg/kg + 0.4mg/0.1ml/kg rinderon dissolved 5ml/kg of sterilized distilled water: the same dose $\times 2$ times/week for 4 weeks.

Control 5 ml of physiological saline
The special mask conjunct with ultrasonic nebulizer were used for these AGs inhalation.

The data were showed the mean value \pm S.D. also showed the eradicated ratio compared with pre-treatment in 10 mice

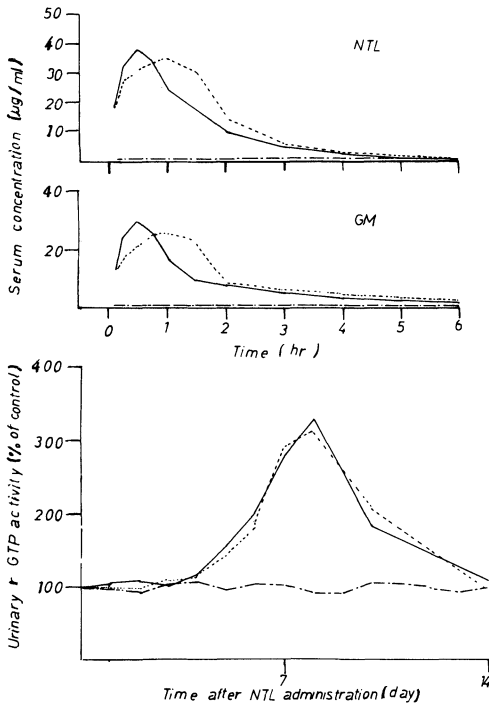


Fig. 1

The serum concentration of NTL and GM, and urinary γ -GTP activity. The serum concentration of NTL and GM was measured using with 125 I coupling NTL or GM^(6,7). Urinary γ -GTP was measured by Nishizawa's method⁽⁹⁾. The detailed method was described elsewhere. Urinary γ -GTP activity was

expressed by U/day, The data showed the mean value only.

Upper figure: Serum concentration of NTL. Middle figure: Serum concentration of GM. Lower figure: Urinary γ -GTP activity

— : intra muscular administration
----- : intra venous dripping administration

- - - : Nasal nebulizing administration

The data was showed by the mean value.

The detailed method was described in the text

2) 腎における NTL receptor の存在

N T Lを含有する thin layer chromatographyにて mice 腎臓抽出物を流しはじめ mice に注射しておいた 32 P- orthophosphate より 32 P を autoradiography で抽出した結果 phosphatidylinositol diphosphate (TPI) に強い結合がみられ、高濃度の ammonia が塩酸のみで溶出可能であったことより腎には NTL の receptor が存在すると考えられた。(Fig. 2) (投稿準備中)

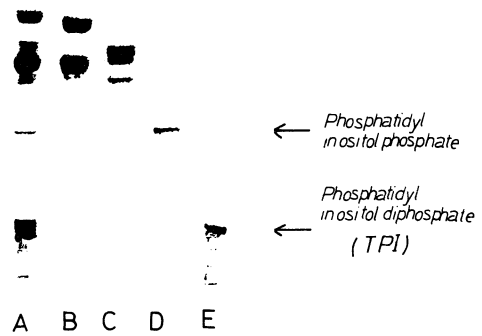


Fig. 2

The thin layer chromatography of renal lipids separated on immobilized NTL

A total lipid extract from a guinea pig kidney previously labeled with 32 p was applied to a chromatographic column containing immobilized NTL

A : Aliquots of the extract

- B-C : Aliquots of the column fraction
 - A : The aliquots of the column extract
 - B : The extracts was applied to the column
 - C : The elution with 150 mM ammonium acetate in chloroform-metanol-water=3 : 6 : 1 (vol/vol)
 - D : The elution with solvent containing 600 mM ammonium acetate
 - E : The elution with chloroform-metanol - 15 NH₄OH =3 : 6 : 1 (vol/vol)
- The detailed method was described in the separated paper

3) 慢性副鼻腔炎患者に対する N T L 鼻吸入療法

他院にて慢性副鼻腔炎にて N T L 100mg/day 3 ~ 5 (平均 4.7日) 日間投与をうけていた 10名の患者に対し 0.4mg/0.1ml rinderon, 50 mg/ml N T L を生理食塩水を用い 1 回使用量を 5 ml とし超音波 nebulizer で 2 回/週で 4 週計 8 回投与した。二木の判定方法で自覚症状別改善率を検討すると鼻閉が改善以上 3 例 (30.0%), やや改善以上 5 例 (50.0%), 同様に鼻漏が 3 例 (30.0%), 5 例 (50.0%), 後鼻漏 3 例 (30.0%), 4 例 (40.0%), 頭重 6 例 (60.0%), 6 例 (60.0%) であった。他覚症状別改善率は同様に粘膜腫脹 3 例 (30.0%), 5 例 (50.0%), 粘膜発赤 3 例 (30.0%), 6 例 (60.0%), 中鼻洞分泌物 3 例 (30.0%), 6 例 (60.0%) 後鼻鏡所見 2 例 (20.0%), 4 例 (40.0%) であった。また, 自覚症状改善率は著明に改善 2 例 (20.0%) 改善 4 例 (40.0%) やや改善 3 例 (30.0%), 不変 1 例 (10.0%), 悪化 0 例 (0%) であった。他覚症状改善率は著明に改善 2 例 (20.0%), 改善 3 例 (30.0%), やや改善 3 例 (30.0%), 不変 2 例 (20.0%), 悪化 0 例 (0%) であった。(Table 2)

Table 2

The clinical effectiveness of NTL nasal nebulizing therapy or subjective

and objective symptoms

- a) The effective ratio of each subjective symptom
- b) The effective ratio of each objective symptom
- c) The effective ratio of total subjective symptom
- d) The effective ratio of total objective symptom

(judgement of clinical evaluation of the improvement of subjective and objective symptoms by Niki et al³⁾ The detailed manual was described in the previous paper⁴⁾)

Individual subjective symptom improving ratio				
Individual subjective symptom improving ratio	Nasal obstruction	Nasal discharge	Post nasal drip	Dull feeling in the head
≥ Improvement	30%	30%	30%	60%
≥ Slightly improvement	50%	50%	40%	60%
Total improving ratio on subjective symptom				
Remarkable improvement	Improvement	Slightly improvement	No change	Take a bad turn
20%	40%	30%	10%	0%
Individual objective symptom improving ratio				
Individual objective symptom improving ratio	Mucosal swelling	Mucosal reddend	Secretion in middle meatus	Finding by posterior rhinoscopy
≥ Improvement	30%	30%	30%	20%
≥ Slightly improvement	50%	60%	60%	40%
Total improving ratio on objective symptom				
Remarkable improvement	Improvement	Slightly improvement	No change	Take a bad turn
20%	30%	30%	20%	0%

起因菌とし N T L 鼻吸入療法前には *S. aureus* 7 例 *H. influenzae* 3 例 *S. epidermidis* 2 例 *E. aerogenes* 1 例が認められたが N T L 鼻吸入終了時点で *S. aureus* は 7 例中 6 例 (85.7%) *H. influenzae* 3 例中 2 例 (66.7%) *S. epidermidis* 2 例中 1 例 (50.0%) *P. aeruginosa* 1 例中 1 例 (100%), 全体として 76.9% の菌消失を認めたが, *Moraxella sp* 1 例 *P. aeruginosa* 2 例, *P. morgani* 2 例の出現を認めた。(結果省略)

N T L 鼻吸入療法前, N T L 筋肉注射終了

後血中N T L濃度は $612.3 \pm 44.3 \text{ ng/ml}$ であったがN T L鼻吸入療法後3日間には $98.7 \pm 21.8 \text{ ng/ml}$ と正常範囲内に入り鼻吸入終了後迄何ら有意の上昇をしめさなかった。(正常値は50名の何ら疾患を有さないAGs投与を何らうけていない男:女=25:25, 17~62歳, 平均年齢36.8歳よりえた。)一方, 尿中 γ -GTP活性はN T L筋肉注射終了後N T L鼻吸入療法直前には $48.7 \pm 10.2 \text{ U/day}$ であったがN T L鼻吸入療法3日後には $25.2 \pm 7.9 \text{ U/day}$ と正常範囲内に低下し鼻吸入療法終了まで正常範囲内にとどまった。(上記健常人での尿中 γ -GTP正常値は $26.9 \pm 7.3 \text{ U/day}$ であった。) (Fig. 3)

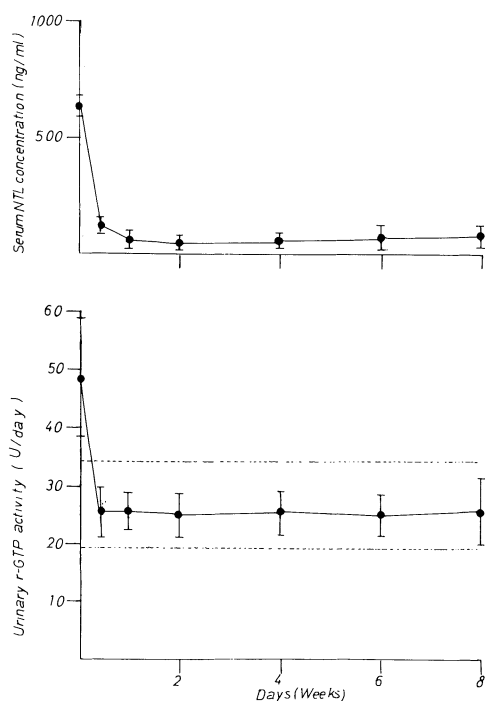


Fig. 3

Human Serum NTL concentration and urinary γ -GTP activity after NTL nasal nebulizing therapy

Patients with chronic sinusitis who had intramuscular injection 100mg/day (for 3~5 days mean 4.7 days) at other clinics were received 50mg of NTL and 0.4mg of rinderon dissolved in 5ml

of distilled water using with ultrasonic nebulizer (2 times/week for 4 weeks)

The measurement of serum NTL and urinary γ -GTP activity was the exactly same as described in Fig 1 Upper figure: Serum NTL concentration

Lower figure: Urinary γ -GTP activity The dotted line showed the within normal range

The data was showed by the mean value \pm S.D.

The detailed method was described in the text.

N T L鼻吸入療法前における臨床検査値を100とするとRBC, Hb, Hct, WBC, Platelet, GOT, GPT, LDH, LAP, Alp, γ -GTP, total bilirubin, direct-bilirubin, BUN, creatinine, K^+ , Uric acidはN T L鼻吸入療法後, 全例の平均値 \pm 標準偏差で何ら有意の変化を認めなかったが, 1例でN T L筋肉注射からN T L鼻吸入療法に切りかえBUN 42 mg/dl (正常値22mg/dl以下) Creatinine 2.0 mg/dl (正常値1.2mg/dl以下)が正常化した。(結果省略)

N T L鼻吸入療法による副作用として悪心1例, 食欲不振2例, 鼻腔刺激感1例, 鼻腔異和感1例を認めたが, 重複副作用例があるため全10症例中2例(20.0%)に副作用を認めたが, いずれも軽微でN T L鼻吸入療法を中止するまでには致らなかった。(結果省略)

以上の自覚症状, 他覚症状の改善度, 臨床検査値の変化, 副作用等を考慮しN T L鼻吸入療法の有用度をもとめると極めて有効2例(20.0%), 有効2例(20.0%), やや有効4例(40.0%), 無効2例(20.0%), 悪化0例(0%)で, 有効以上4例(40.0%), やや有効以上8例(80.0%)であった。(結果省略)

考 察

今回, 新に開発されたAGs系抗生物質の一種であるN T LとGMを用いC57Blak mice

に慢性副鼻腔炎由来の *S. aureus* 10^8 1個/ml を上顎洞に接種し NTL 点滴静注法, 筋肉注射法, 鼻吸入療法を臨床使用量で加療した。菌消失率は NTL, GM とも鼻吸入法 > 点滴静注法 > 筋肉注射法であったが, (Table 1) NTL, GM 共に血中濃度が上昇したのに対し,⁴⁾ 鼻吸入療法では NTL, GM の血中濃度の上昇は認められなかった。(Fig. 1) NTL, GM 共に先に報告した如く尿中排泄率が高く,⁴⁾ NTL, GM をはじめとする AGs は腎臓近位尿管細管刷子膜縁細胞を障害するのはよく知られた事実であり,⁹⁾ 同部にある γ -GTP の尿中逸脱が増加し尿中 γ -GTP 活性の上昇が生じる。⁹⁾ 事実腎臓に NTL receptor として TP I が存在することも NTL が腎毒性を有することを示唆する。^{2,11)} Mondrof らは健康成人に NTL を 3 日間筋肉内注射すると γ -GTP と同様腎臓近位尿管細管刷子膜縁細胞にある, alanine aminopeptidase が尿中へ逸脱し尿中活性が 3 ~ 4 倍上昇することを見出していること, この上昇が GM や AMK とほぼ同様であることを報告しており, この点からも NTL が腎毒性を有すること今回の結果からも裏付けられた。¹⁰⁾ 実際, NTL の静脈内注射により認められた尿中 γ -GTP 活性上昇は鼻吸入療法に変更後認められなかった。(Fig. 1) 以上の動物実験より NTL の慢性副鼻腔炎に対する使用は鼻吸入療法が最良と効果, 副作用の点から考えられた。

慢性副鼻腔炎に対する臨床応用では自覚症状別, 他覚症状別改善率をそれぞれ二木らの³⁾ 効果判定基準からもとめると前回報告した GM 鼻吸入療法と始ど有意差はなかった。⁴⁾ (Table 2) また, 他院で 3 ~ 5 日 100mg/day NTL 筋肉内注射をうけた場合血中 NTL 濃度の上昇が認められ, 尿中 γ -GTP 活性も上昇していた。(Fig. 2) NTL 鼻吸入療法後これらが正常化したことは前回報告した GM の慢性副鼻腔炎にて検討した結果と同じであった。⁴⁾

即ち, GM の点滴静注法, 筋肉注射投与では血中 GM 濃度, 尿中 γ -GTP 活性上昇が認められたが, 鼻吸入法後尿中 γ -GTP 活性は正常化し, かつ, 血中への GM の移行も始ど認められなかった結果とよく一致する。⁴⁾ また, 1 例ではあるが 5 日間筋肉注射の 1 例で BU N, creatinine が上昇していたことも NTL の安易な点滴静注, 筋肉注射は極力避けるべきことを示唆している。また, NTL は病理学的, 生理学的には耳毒性腎毒性が AGs 中低いことが報告されているが,^{11,14)} 別報で報告したように NTL は他の AGs と同様の内耳有毛細胞に対する分子生物学的変化を示すことから¹²⁾ 急性, 慢性副鼻腔炎に対して NTL を使用する場合血中移行性の低い (Fig. 1.3) 鼻吸入療法が望ましいと考えられる。

さらに, 臨床効果の点からも筋肉注射法と比較しむしろ有効性の高いこと (未発表) および動物実験上菌消失率も鼻吸入法が高いこと (Table 1) より急性, 慢性副鼻腔炎に対する NTL の使用は鼻吸入法が筋肉注射法より秀れているといえる。

NTL ではないが同じ AGs の一種である Tobramycin を術前感染予防に用い halothan 麻酔にて手術をした 1 例において TOB で腎近位尿管が障害をうけ, ここに halothan の分解物である F⁻ が重複作用した結果, 腎近位尿管部の γ -GTP が失われ glutathione cycle が低下, 肝 glutathione の低下から肝腎症候群より多臓器不全に致り死亡した剖検例を報告した。^{12,13)} AGs の一種である NTL においても同様の可能性があり, 手術を要する場合もある慢性副鼻腔炎では筋肉注射を極力さけ鼻吸入使用にとどめるべきものと考えられる。

文 献

- 1) Wright, J J: Synthesis of 1- N-ethylisomicin. A Broad-Spectrum semisynthetic aminoglycoside antibiotics, J

- chem soc chem commun 24, 206, 1976.
- 2) Nishizawa, Y: Isolation of netilmicin receptor from guinea big kidney (Manuscript in preparation)
 - 3) 二木隆: 慢性副鼻腔炎に対する Sisomicin (シセプチン) ネブライザーの使用経験, 診療と新薬, 20, 203~207, 1983.
 - 4) 西澤芳男: 慢性副鼻腔炎に対する Gentamicin 筋注法, 静注法と吸入法による尿中 γ -glutamyltranspeptidase よりみた腎臓への影響: 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 4: 26-32, 1986.
 - 6) Nishizawa, Y: New high sensitive method for measurement of serum gentamicin concentration (Manuscript in preparation)
 - 7) Nishizawa, Y: Radioimmunoassay of a serum Netilmicin (Manuscript in preparation)
 - 8) Nishizawa, Y et al; The measurement of urinary γ -GTP activity, Igakuno ayumi 108: 227~229, 1979.
 - 9) Nishizawa, Y: The physiological and clinical significance of urinary and renal γ -glutamyltranspeptidase, Med, J, Ueni. Hosp. 1: 111~123, 1980.
 - 10) Mondrof, A. W. et al: Comparitive studies on the action of aminoglycosides and cephalospolins on the proximal tubule of the human kidney, J. Antibiot, chemotherapy, 4: 53~57, 1978.
 - 11) 秋吉正豊他: ラット, モルモットにおける Netilmicin の耳毒性について, Chemotherapy, 29: Sup 3 41~60, 1979.
 - 12) 西澤芳男他: トブラマイシン投与下ハローセン麻酔により腎起因性肝障害から多臓器不全に致り死亡した一剖検例: 麻酔36: 1987. (印刷中)
 - 13) 西澤芳男他: トブラマイシン投与下ハローセン麻酔による腎起因性肝障害発生機序の研究, 蘇生 5, 1986. (印刷中)
 - 14) 上田泰他: Netilmicin の腎毒性に関する実験的研究, Chemotherapy 29 (supl 3) 61~70, 1979.
 - 15) 西澤芳男: 新たな aminoglycoside 系抗生物質 (AGs) 投与時の耳毒性分子生物学的研究: 日本耳鼻咽喉科誌 5: 1987. (印刷中)