

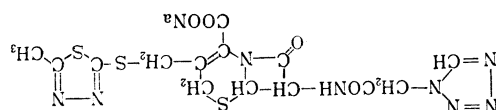
Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響

渡辺信夫・岩波黄葵・藤井登志之

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

新しい Cephalosporin 誘導体である Cefazolin sodium (以下 CEZ と略す) の合成法, 生物活性などについてはすでに報告されている。今回, われわれは CEZ の毒性および胎仔への影響について検討したのでその結果を報告する。

なお, CEZ の Na 塩は水に易溶で下記のような化学構造を有している。



Sodium 7-[(1H)-tetrazolylacetamido]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]-4-cephem-4-carboxylate

CEZ は臨床では主に筋肉内投与, 時に静脈内投与によつても用いられるので, 実験は皮下投与を中心に行なった他, 静脈内投与による実験も併せて行なった。

すなわち, マウスおよびラットの各投与経路における急性毒性, ウサギおよびイヌにおける静脈内および皮下投与による急性毒性を検討した。なお, ウサギでの急性毒性実験の際, Cephaloridine (以下 CER と略す) 投与群を設け, 両者の腎臓に対する作用を比較した。

亜急性および慢性毒性は CEZ をラットおよびイヌに 3 か月および 6 か月間皮下投与した他, イヌに 1 か月間静脈内投与して検討した。

さらに, CEZ を妊娠マウスには皮下および静脈内, 妊娠ラットおよびウサギには皮下投与し, 胎仔への影響を検討した。

実験方法

1. 急性毒性

1. マウスでの実験

5~6 週令の ICR-JCL 系マウスの雌雄を 1 群 10 匹として用いた。

CEZ は蒸留水に溶解し, 投与量は静脈内および腹腔内投与では 20 ml/kg, 皮下および経口投与では 20~40 ml/kg になるように調整し投与した。

薬物を 1 回投与した後, 7 日間, 全身状態の変化, 致死数, 体重などを観察し, 死亡例ではできるだけ死亡直後に, 生存例では実験終了時に, 臓器の肉眼的観察を行なった。また, 7 日間の致死例数より各動物の各投与経路ごとの LD₅₀ を計算した。

2. ラットでの実験

5~6 週令の Sprague-Dawley-JCL 系ラットの雌雄を 1 群 10 匹として用いた。

投与量は, 静脈内投与では 4~14 ml/kg, 腹腔内, 皮下および経口投与では 10~28 ml/kg になるように調整し投与した。

観察項目および期間はマウスでの実験に同じである。

3. ウサギでの実験

市販の日本白色種雄ウサギ (体重 2.3~2.2 kg) を 1 群 3 匹として用いた。

CEZ は静脈内および皮下投与とも 40% 溶液を使用した。

観察項目および期間はマウスでの実験に同じである。

4. イヌでの実験

雑犬 (体重 7~13 kg) を雌雄の別なく, 1 群 3 匹として用いた。

CEZ は静脈内および皮下投与とも 40% 溶液を使用した。

観察項目および期間はマウスでの実験に同じである。

5. 腎臓への作用

市販の白色種ウサギに CEZ および CER の水溶液を投与した。

すなわち, CEZ および CER の 64, 125, 250, 500, 1000 および 2000 mg/kg を皮下に, また, CEZ の 64~1000 mg/kg, CER の 64, 125 および 250 mg/kg を静脈内に投与した。投与後, 3, 6, 9, 24 時間, 2, 3, 5 および 7 日にカテーテルを導入し, 尿蛋白, 尿糖をヘマコンビスティックス (日本エームス社) で検し, 上述の時間には耳静脈血を採血し, 血中尿素窒素量を定量した (ジアセチルモノキシム法, オートアナライザー)。投与 7 日後には腎臓の肉眼的観察, 重量測定および病理組織学的検査を行なった。

II. ラットおよびイヌでの亜急性および慢性毒性実験

1. ラットに3か月および6か月間皮下投与した実験

日本クレア生産の Sprague-Dawley-JCL 系ラットの雌雄各10匹を使用し、5週令で実験を開始した。

飼料は繁殖用のクレア固型飼料 CA-1 を、また、水は給水瓶で自由に摂取させた。飼育室の温度は21~23°C に、湿度は50~60%に調節した。

薬物の投与量は 250, 500, 1000, 2000 および 4000 mg/kg とし、6か月間の投与では2000 mg/kg までとした。薬物は蒸留水に溶解し12.5~40% 溶液を使用した。

薬物は日曜日を除く週6日、1日1回、皮下投与した。

投与期間中、適宜全身症状の観察、体重および摂餌量の測定、尿検査(潜血、糖、蛋白および pH)を行ない、投与終了時には動物を放血死させ、得られた血液について血液学的検査(赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、粒球数、プロトロンビン時間の測定および白血球の分類、さらに6か月間の実験では、網状赤血球数)、血液の臨床化学的検査(血漿総蛋白質量、血中尿素窒素量、血糖量、総コレステロール量、血漿電解質として Na, K および Cl イオンおよび血漿酵素活性として GOT, GPT およびアルカリ性フォスファターゼ活性の測定)をした。

その他6か月間の実験では、炭酸ガス量、カルシウム量、アルブミン量および総ビリルビン量を測定した。

屍体は剖検の後、臓器重量(心臓、脾臓、肺臓、肝臓、腎臓、脳、脳下垂体、胸腺、副腎、精巣、卵巣、前立腺および子宮)を測定し、主要臓器(心臓、脾臓、肺臓、肝臓、腎臓、骨髄、胃、小腸、大腸、大脳、脳下垂体、胸腺、甲状腺、脾臓、副腎、膀胱、精巣および卵巣)について病理組織学的検査を行なった。

2. イヌに3か月および6か月間皮下投与した実験

ビーグル犬(体重約7~12kg)を一群につき、3か月間および6か月間実験で雌雄それぞれ2匹を用いた。

飼育室の温度は20~24°C に、湿度は50~60%に調節した。

薬物の投与量は3か月間の実験では250, 500 および 1000 mg/kg、6か月間の実験では125, 250 および 500 mg/kg とし、薬物は滅菌蒸留水に溶解し、3か月間投与した実験では40%、6か月間投与した実験では20%溶液を使用した。

薬物は日曜日を除く週6日、1日1回、皮下投与した。

投与期間中、定期的に血液学的検査、血液の生化学的検査および尿の検査を行なった。

検査した項目はラットでの実験とはほぼ同じであるが、尿についてはビリルビン、ケトン体、比重の測定および沈渣についての検査を追加した。

3. イヌに1か月間静脈内投与した実験

ビーグル犬(体重約7~12kg)の雌雄をそれぞれ対照群では2匹、薬物投与群では1群3匹用いた。

薬物の投与量は64, 125, 250 および 500 mg/kg とし、薬物は滅菌蒸留水に溶解して使用した。

その他の飼育条件および実験項目はイヌに3か月間皮下投与した実験に同じである。

III. 催奇形実験

1. マウスに皮下投与した実験

3~4か月令の ICR-JCL 系マウスの雌を、同系の雄と約17時間交配した後、膣栓を認めたものを妊娠0日として分離飼育した。

飼料は繁殖用のクレア固型飼料 CA-1 を、また水は給水瓶で自由に摂取させた。飼育室の温度は21~23°C に、湿度は50~60%に調節した。

薬物の投与量は500, 1000, 2000 および 4000 mg/kg とし、薬物は蒸留水に溶解し、妊娠7日より投与を開始し、6日間、1日1回、皮下投与した。

妊娠母体は薬物投与期間中の体重および摂餌量を測定した。母体を妊娠18日に頸椎骨折により屠殺し、開腹した後、着床数、生仔数、死胎仔数、奇形仔数およびその種類、生仔の体重、胎仔の泌尿生殖器の異常の有無を観察した。胎仔は骨格標本として観察した。

マウスでは6母体に自然分娩させた仔を生後21日まで哺育させ、哺育率、仔の体重、行動および外形異常の有無を観察した。

2. マウスに静脈内投与した実験

使用動物、観察項目および方法はマウスに皮下投与した実験に同じである。

薬物の投与量は250, 500 および 1000 mg/kg とし、蒸留水に溶解し、妊娠7日より投与を開始し、6日間、1日1回、静脈内投与した。

3. ラットに皮下投与した実験

3~4か月令の非経産 Sprague-Dawley-JCL 系ラットの雌を、同系の雄と約17時間交配した後、膣栓を認めたものを妊娠0日として分離飼育した。その他の飼育条件はマウスの実験と同じである。

薬物の投与量は250, 500, 1000 および 2000 mg/kg とし、蒸留水に溶解し、妊娠9日より投与を開始し、6日間、1日1回、皮下投与した。

妊娠母体、胎盤および胎仔についてはマウスでの実験と同様の観察を行なった。胎盤および胎仔の観察は母体

を妊娠21日にエーテル麻酔により屠殺し、直ちに母体を開腹して行なつた。

4. ウサギに皮下投与した実験

市販の日本白色種ウサギの雌を、同系の雄と共に交配箱中に入れ、3回以上の交尾状態を示したものを分離飼育し、交尾の行なわれた日を妊娠0日とした。

飼料はオリエンタル固型飼料 RC-5 を、また、水は給水瓶で自由に摂取させた。その他の飼育条件はマウスの実験と同じである。

薬物の投与量は64および125 mg/kg とし、薬物は蒸留水に溶解後、妊娠8日より投与を開始し、9日間、1日1回、皮下投与した。

妊娠母体、胎盤および胎仔についてはマウスでの実験と同様の観察を行なつた。胎盤および胎仔の観察は母体を妊娠29日に耳静脈より空気注入で窒息死させ、直ちに母体を開腹して行なつた。

実験結果

I 急性毒性実験

各実験における LD₅₀ はまとめて表1に示した。以下、急性毒性実験における全身症状の変化、致死経過および剖検所見について述べる。

表1 CEZ の急性毒性 (LD₅₀)

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (g/kg)
マウス	静脈内	♂ ♀	5.4(4.8~6.1) 5.0(4.1~6.0)
	腹腔内	♂ ♀	6.2(5.7~6.7) 6.2(5.3~7.4)
	皮下	♂ ♀	7.6(6.5~8.9) 9.0
	経口	♂ ♀	>11※ >11※
ラット	静脈内	♂ ♀	3.3(2.9~3.7) 3.0(2.4~3.7)
	腹腔内	♂ ♀	7.4(6.2~8.9) 7.6(6.2~9.3)
	皮下	♂ ♀	11△ 10△
	経口	♂ ♀	>11※ >11※
ウサギ	静脈内	♂	2.5
	皮下	♂	>6.0
イヌ	静脈内	♂♀	2.2
	皮下	♂♀	4.0

(): 危険率5%における信頼限界

※: 死亡例のなかつたことを示す

△: 正確に算出できないので推定値とした

全身症状

いずれの動物でも非経口的に投与した直後に一時的な興奮の後軽度の自発運動抑制、呼吸の軽度抑制などがみられた。この抑制は軽度ではあつたが経口投与の後にもみられた。

ラット、ウサギおよびイヌでは腹部または四肢の筋弛緩がみられた。

イヌでは、嘔吐および流涎が、ラットでは軟便が、イヌでは下痢がみられた。

マウスおよびラットの急性症状は投与2~3時間後には回復しはじめ、翌朝の観察ではいずれも正常に回復し以後の体重増加も順調であつた。

しかし、ウサギおよびイヌでは投与後の観察期間中の摂餌が少なく、体重減少がやめだつた。

致死経過

大量の非経口投与群では上述の症状の変化が著明となり、間代性および強直性痙攣の後、呼吸麻痺で死亡した。死亡は投与後3時間以内にみられた。

ただ、ウサギおよびイヌ、特にウサギでは全身衰弱の後死亡する例もみられた。これは後述のように腎障害によるものと考えられる。

なお、経口投与時にはマウスおよびラットでは11g/kgの投与でも死亡例がなかつた。

剖検所見

死亡動物

呼吸麻痺で死亡したマウスおよびラットでは肺臓に軽度のうつ血がみられた。ウサギでは腎臓の退色、硬化および表面が顆粒状になつたものなどがみられた。イヌでは心房内に血液凝固がみられ、大量の投与液を注射したための循環障害を思わせる。

その他、マウスおよびラットでは腹腔内投与群では腹腔液の増加がみられた。これは投与液の貯留によるものと考えられる。

生存動物

皮下投与群では投与部下に皮下出血がみられた。しかし、この出血はマウスではみられなかつた。

ウサギでは死亡動物と同様の腎臓での肉眼的変化がみられた。

また、ウサギおよびイヌのいずれにも胃粘膜の軽度出血および胆のうの肥大がみられた。

以上の他、生存動物では剖検による異常がみられなかつた。

腎臓への作用

CEZ, CER とともに皮下および静脈内投与の大量投与群では尿蛋白、尿糖のいずれも陽性となり、血中尿素窒素

量が上昇した。また、投与7日後の剖検では、腎臓は腫大し、変化が高度になると表面は顆粒状を呈し、剖面は膨隆し実質は混濁していた。病理組織学的には、近位尿管に変性壊死、硬化がみられ、これらの変化は投与量の増加に従って高度になった。

皮下投与

CEZ 投与群では尿蛋白、尿糖および病理学的変化は500 mg/kg 以上で、血中尿素窒素量の増加は1000 mg/kg 投与群で、腎臓の肉眼的変化は2000 mg/kg 投与群でみられた。

CER 投与群では500 mg/kg 以上の投与群ではウサギが死亡した。また、以上のような変化はすべて125 mg/kg 投与群でみられた。

すなわち、CEZ 投与群では500 mg/kg 以上で、CER 投与群では125 mg/kg 以上で腎臓への作用がみられた。

静脈内投与

CEZ 投与群では尿蛋白、尿糖、腎臓の肉眼的変化および病理組織学的変化は250 mg/kg 以上の投与群でみられた。また、500 mg/kg 以上の投与群では血中尿素窒素量の増加がみられた。

CER 投与群では尿蛋白、尿糖は64 mg/kg 以上の投与群で血中尿素窒素量、腎臓の肉眼的変化および病理組織学的変化は125 mg/kg 以上の投与群でみられた。

すなわち、CEZ 投与群では250 mg/kg 以上で CER 投与群では64 mg/kg 以上で腎臓に変化がみられた。

II ラットおよびイヌでの亜急性および慢性毒性実験

1. ラットに3か月および6か月間皮下投与した実験

1) 全身症状の観察

3か月間投与した実験では軟便が250 mg/kg 以上の投与群でみられた。これは250 mg/kg 投与群では少数例に、500 mg/kg 投与群ではほぼ全例にみられたが、投与開始後の短期間に限られていた。1000 mg/kg 以上の投与群では期間が長くなり、4000 mg/kg 投与群では腹部膨満を伴った。腹部の軽度弛緩が1000 mg/kg 以上の投与群にみられたが急性のものであった。投与部位よりの出血は1000 mg/kg 以上の投与群でみられた。この出血は投与量の増加につれて頻度、程度ともに明らかとなり、4000 mg/kg 投与群では投与部位に薬液が貯ることがあった。

4000 mg/kg 投与群では投与開始3週間後より栄養状態が悪くなり、被毛の光沢も悪くなった。雌雄各1例が投与93日後および96日後に死亡した。

6か月間皮下投与した実験でも軟便が250 mg/kg 投与以上の各群でみられたほか、腹部の軽度弛緩が500 mg/kg 以上の各群でみられた。投与部位よりの出血は3か月間投与実験の場合とほぼ同様であった。しかし、全身衰弱は2000 mg/kg 投与群で投与期間の後期にみられたが死亡例はなかった。

2) 体重および摂餌量変動

3か月間投与した実験では2000 mg/kg 投与群の雄の体重増加度がやや小さく、4000 mg/kg 投与群の雄では投与開始3週間後より対照群との間に差がみられた。2000 mg/kg 以下の投与群では投与開始1～2日後に一過性の減少がみられた。4000 mg/kg 投与の雄では全期間を通じて少なかった(表2)。

6か月間投与した実験では雄の1000 および2000 mg/kg 投与群の体重増加度がやや小さく、摂餌量もやや少なかった(表3)。

3) 尿検査

いずれの実験でも尿潜血で陽性反応を示すものが数例ずつみられたが、投与局所の出血によるものと思われる。尿糖、尿蛋白およびpHは対照群との間に差はみられなかった。

4) 血液学的検査

3か月間投与した実験では1000 mg/kg 以上の投与群で赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量が小さく、投与量の増加に従って明らかとなった(表2)。

6か月間投与した実験では500 mg/kg 投与群の雄、1000 mg/kg 以上投与群の雌雄でヘマトクリット値およびヘモグロビン量が小さく、2000 mg/kg 投与群では赤血球数も小さかった。500 mg/kg 以上の投与群ではこれらの値の低下に従って網状赤血球数が逆に増加した(表3)。

5) 血液の臨床化学的検査

いずれの実験でも投与各群のGPTの値が小さかった。3か月間投与した実験では500 mg/kg 投与群のアルブミン量の減少がみられた。また、1000 mg/kg 投与群の雄および2000 mg/kg 以上の雌雄の投与群では総コレステロール量がわずかに小さかった(表2)。

6か月間投与した実験では1000 mg/kg 以上の投与群の雄でブドウ糖量が、雌ではアルブミン量が、また雌雄でコレステロール量が小さかった。1000 mg/kg 投与群の雌および2000 mg/kg 投与群の雌雄でアルカリ性フォスファターゼ活性がわずかに高かった(表3)。

表2 CEZ を3か月間皮下投与したラットの体重変動・

項 目			♂				
			対 照	250	500	1000	2900
動物 体 重 増 加 量 血 液 学 的 検 査	数		10	10	10	10	10
	重 増 加 量		425 ±27.9	419 ±22.3	393 ±11.9	380 ±20.1	343 ±10.8
	ヘマトクリット値	%	46 ±0.6	46 ±0.6	43 ±0.8	41 ±0.6	39 ±0.61
	ヘモグロビン量	g/dl	13.9 ±0.2	13.5 ±0.1	12.6 ±0.3	11.5 ±0.1	10.5 ±0.2
	赤血球数×10 ⁴ /mm ³		715 ±13.3	690 ±11.5	657 ±14.1	585 ±11.8	530 ±13.3
	白血球数×10 ² /mm ³		105 ±4.2	95 ±4.6	106 ±5.4	96 ±7.2	104 ±7.1
	リンパ球	%	93.9 ±1.3	95.7 ±0.9	94.2 ±0.9	91.6 ±2.4	91.4 ±1.6
	好中球	%	5.7 ±1.1	3.6 ±0.7	5.3 ±0.9	7.9 ±2.3	8.0 ±1.4
臨 床 化 学 学 的 検 査	血漿総蛋白質量	g/dl	7.2 ±0.14	7.1 ±0.11	7.1 ±0.09	6.8 ±0.08	6.5 ±0.09
	血中尿素窒素量	mg/dl	20 ±0.5	19 ±0.4	20 ±0.4	19 ±0.8	19 ±0.6
	血 糖 量	mg/dl	139 ±5.1	137 ±3.5	133 ±4.3	133 ±2.1	128 ±2.6
	血漿電解質濃度 mEq/l	Na	160 ±2.7	154 ±2.0	156 ±1.4	158 ±3.0	154 ±1.6
		K	5.4 ±0.28	4.7 ±0.13	4.8 ±0.10	4.8 ±0.01	4.5 ±0.11
		Cl	111 ±1.6	107 ±1.1	106 ±1.0	108 ±0.8	108 ±1.3
		G O T	105 ±5.4	102 ±5.6	119 ±5.7	114 ±4.2	117 ±4.9
		G P T	34 ±1.8	25 ±0.9	24 ±0.7	25 ±0.8	25 ±1.0
	アルカリ性フォスファターゼ unit/dl		40 ±3.0	40 ±4.0	34 ±4.4	47 ±4.9	37 ±4.1
臓 器 重 量 体 重 比 (%)	心	臓	0.26 ±0.006	0.26 ±0.005	0.28 ±0.009	0.27 ±0.010	0.28 ±0.009
	脾	臓	0.16 ±0.007	0.16 ±0.004	0.17 ±0.007	0.17 ±0.007	0.24 ±0.012
	肺	臓	0.32 ±0.010	0.32 ±0.015	0.32 ±0.012	0.33 ±0.011	0.32 ±0.014
	肝	臓	3.6 ±0.12	3.7 ±0.22	3.8 ±0.15	3.7 ±0.19	3.7 ±0.12
	腎	臓	0.63 ±0.009	0.69 ±0.014	0.68 ±0.014	0.71 ±0.037	0.72 ±0.022
	胸	腺	0.10 ±0.007	0.08 ±0.005	0.08 ±0.005	0.07 ±0.010	0.07 ±0.006
	副	腎	0.010 ±0.0004	0.009 ±0.0003	0.010 ±0.0003	0.010 ±0.0004	0.012 ±0.0004
	精巣または卵巣		0.624 ±0.0240	0.601 ±0.0352	0.652 ±0.0174	0.637 ±0.0445	0.713 ±0.0339
	前立腺または子宮		0.18 ±0.009	0.17 ±0.012	0.19 ±0.015	0.19 ±0.018	0.17 ±0.013

血液学的検査・臨床化学の検査・臓器重量体重比

4000	♀					
	対 照	250	500	1000	2000	4000
9	10	10	10	10	10	9
256	212	215	201	208	198	192
±29.9	±6.1	±16.7	±9.8	±10.3	±6.3	±22.7
34	45	46	45	40	39	36
±0.8	±0.9	±0.7	±0.6	±10.4	±0.9	±1.6
9.5	13.5	13.4	13.0	11.5	11.0	10.2
±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.2	±0.2	±0.4
450	616	613	605	525	510	427
±23.0	±11.5	±10.6	±11.9	±17.1	±12.7	±17.3
102	62	66	67	80	94	102
±8.0	±3.5	±4.7	±6.3	±3.6	±6.9	±3.6
84.2	88.8	93.4	93.1	89.1	89.0	87.3
±1.9	±2.0	±3.2	±1.6	±2.4	±1.8	±3.6
14.7	10.4	5.9	6.4	10.1	10.0	11.6
±1.7	±1.9	±3.1	±1.4	±2.1	±1.7	±3.2
6.4	7.3	7.1	6.9	6.8	6.8	6.6
±0.11	±0.15	±0.09	±0.10	±0.09	±0.08	±0.15
19	20	19	19	19	19	18
±0.8	±0.6	±0.9	±0.7	±0.8	±0.9	±1.0
126	141	138	139	135	128	12.5
±3.7	±4.1	±2.1	±3.0	±2.5	±1.7	±1.9
159	154	152	151	154	151	154
±2.6	±1.6	±1.3	±2.4	±2.5	±1.6	±2.2
4.2	4.3	4.4	4.5	4.4	4.1	4.0
±0.09	±0.08	±0.11	±0.13	±0.06	±0.12	±0.13
109	110	112	110	111	109	109
±0.6	±0.6	±1.2	±1.3	±0.8	±1.5	±1.1
117	102	97	108	114	115	107
±5.0	±3.8	±4.0	±4.6	±4.9	±5.2	±5.0
25	37	27	24	24	23	23
±0.6	±2.1	±1.4	±1.1	±1.0	±0.7	±0.5
47	23	29	30	31	27	33
±5.3	±2.3	±3.1	±3.1	±5.4	±5.4	±3.9
0.30	0.29	0.28	0.30	0.31	0.32	0.30
±0.019	±0.009	±0.012	±0.007	±0.012	±0.010	±0.005
0.26	0.20	0.20	0.20	0.27	0.28	0.30
±0.021	±0.010	±0.008	±0.010	±0.024	±0.014	±0.018
0.37	0.36	0.38	0.39	0.43	0.42	0.38
±0.017	±0.007	±0.013	±0.010	±0.027	±0.010	±0.020
3.7	3.4	3.5	3.6	3.6	3.7	3.8
±0.12	±0.10	±0.08	±0.11	±0.11	±0.14	±0.15
0.79	0.65	0.67	0.72	0.72	0.79	0.80
±0.040	±0.015	±0.019	±0.020	±0.026	±0.026	±0.024
0.05	0.11	0.10	0.10	0.09	0.09	0.07
±0.004	±0.009	±0.008	±0.008	±0.011	±0.004	±0.006
0.016	0.021	0.020	0.020	0.019	0.025	0.024
±0.0007	±0.0006	±0.0006	±0.0008	±0.0009	±0.0010	±0.0017
0.833	0.041	0.040	0.050	0.044	0.053	0.053
±0.0344	±0.0015	±0.0029	±0.0026	±0.0032	±0.0041	±0.0038
0.16	0.14	0.14	0.16	0.15	0.15	0.12
±0.020	±0.011	±0.008	±0.011	±0.008	±0.010	±0.010

±標準誤差

表 3 CEZ を 6 か月間皮下投与したラットの血液学的検査, 臨床化学的検査, 臓器重量体重比

項 目	投与量 mg/kg	♂						♀					
		対 照		250		500		1000		2000		対 照	
		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
動 物 数	体 重 増 加 量	494 ±11.7	495 ±17.1	531 ±14.3	406 ±17.0	396 ±18.8	220 ±12.4	216 ±8.1	229 ±13.3	191 ±5.8	199 ±6.2		
血 液 学 的 検 査	ヘマトクリット値 %	39 ±0.7	39 ±0.5	36 ±0.7	36 ±0.7	32 ±1.2	38 ±0.7	37 ±0.7	36 ±0.6	35 ±0.8	33 ±0.6		
	ヘモグロビン量 g/dl	12.4 ±0.2	12.2 ±0.2	11.4 ±0.2	10.9 ±0.3	9.6 ±0.3	12.1 ±0.2	12.1 ±0.2	11.8 ±0.2	11.1 ±0.2	10.3 ±0.3		
	赤血球数×10 ⁴ /mm ³	625 ±12.0	657 ±10.9	615 ±12.9	620 ±16.4	516 ±19.5	573 ±10.9	598 ±12.6	574 ±5.9	544 ±13.3	505 ±12.2		
	網状赤血球数 %	21 ±2.1	22 ±1.8	31 ±2.9	41 ±5.2	80 ±8.7	62 ±2.9	72 ±6.9	73 ±4.3	74 ±3.3	103 ±8.1		
	白血球数×10 ³ /mm ³	109 ±4.2	123 ±11.3	114 ±6.9	125 ±11.6	167 ±15.5	77.5 ±2.2	83.6 ±2.9	85.0 ±1.7	87.4 ±1.6	82.6 ±2.1		
	リンパ球 %	82.7 ±2.4	87.1 ±1.6	83.8 ±1.8	81.7 ±2.8	76.1 ±2.0	18.3 ±2.5	13.8 ±3.0	11.4 ±1.6	9.5 ±1.6	14.0 ±1.9		
	好中球 %	14.2 ±2.2	9.4 ±1.3	12.2 ±1.9	14.5 ±2.4	20.6 ±1.9	12.3 ±0.4	12.3 ±0.4	12.1 ±0.3	12.5 ±0.3	12.6 ±0.3		
	粒球数×10 ⁴ /mm ³	95 ±3.7	96 ±3.8	99 ±1.7	101 ±2.7	113 ±5.2	145 ±0.6	149 ±1.1	147 ±0.8	153 ±1.6	144 ±1.5		
	プロトロンビン時間 秒	13.6 ±0.2	13.4 ±0.3	13.6 ±0.3	14.4 ±0.5	14.9 ±0.4	145 ±1.3	149 ±1.1	105 ±1.0	107 ±0.5	105 ±0.7		
	血漿電解質濃度 mEq/l	149 ±0.5	148 ±0.6	146 ±0.6	145 ±0.6	144 ±1.3	145 ±1.6	149 ±1.1	147 ±0.8	153 ±1.6	144 ±1.5		
臨 床 化 学	Na	5.7 ±0.16	5.9 ±0.08	5.9 ±0.11	5.9 ±0.08	5.5 ±0.10	5.0 ±0.07	5.0 ±0.15	5.1 ±0.13	5.5 ±0.14	5.0 ±0.12		
	K	22 ±0.5	22 ±0.5	24 ±0.4	24 ±0.8	0	0	0	0	0	0		
	CO ₂	101 ±0.5	104 ±0.7	103 ±0.9	105 ±0.5	105 ±0.5	107 ±0.6	106 ±1.1	105 ±1.0	107 ±0.5	105 ±0.7		
	Cl	154 ±7.6	143 ±4.6	147 ±5.6	134 ±3.0	133 ±4.1	147 ±1.5	158 ±3.6	149 ±2.9	160 ±3.1	145 ±4.7		
	ブドウ糖量 mg%	22 ±2.3	20 ±0.6	18 ±0.3	19 ±0.6	18 ±0.6	23 ±1.1	23 ±1.3	18 ±0.8	19 ±0.6	17 ±1.0		
血中尿酸窒素量	mg%	10.2 ±0.07	10.0 ±0.09	9.5 ±0.09	9.3 ±0.08	9.8 ±0.06	10.4 ±0.12	10.0 ±0.16	10.4 ±0.10	9.7 ±0.10	9.9 ±0.07		
	カルシウム量 mg%												

的 検 査	血漿蛋白質量 g%	アルブミン量 g%	ビリルビン量 mg%	アルカリ性フォスファターゼ mU/ml	GOT mU/ml	GPT U/ml	総コレステロール量 mg/dl										
	6.5 ±0.09	6.4 ±0.08	6.4 ±0.07	6.4 ±0.07	6.3 ±0.07	7.0 ±0.15	7.0 ±0.17	6.8 ±0.12	6.4 ±0.13	6.6 ±0.08							
臓 器	2.3 ±0.14	2.3 ±0.14	2.0 ±0.07	2.1 ±0.06	2.0 ±0.10	3.4 ±0.19	3.5 ±0.12	3.0 ±0.12	2.6 ±0.08	2.4 ±0.06							
	0.2 ±0.01	0.2 ±0.03	0.2 ±0.01	0.2 ±0.01	0.3 ±0.02	0.2 ±0.02	0.2 ±0.02	0.2 ±0.03	0.2 ±0.01	0.3 ±0.02							
重 量	133 ±10.8	141 ±10.8	124 ±6.3	159 ±11.2	184 ±8.3	53 ±6.0	59 ±4.7	76 ±10.2	85 ±8.8	106 ±14.8							
	254 ±13.8	270 ±13.4	255 ±14.5	300 ±26.2	284 ±20.9	235 ±21.0	266 ±27.5	263 ±31.0	228 ±32.0	200 ±13.5							
体 重	38 ±2.2	31 ±1.8	27 ±1.3	25 ±2.3	24 ±0.8	44 ±7.6	42 ±6.4	37 ±7.7	25 ±3.8	21 ±0.7							
	139 ±27.0	170 ±26.2	98 ±5.6	64 ±2.0	68 ±2.7	87 ±5.1	87 ±9.0	91 ±6.6	67 ±4.6	63 ±5.1							
比 重	0.25 ±0.005	0.23 ±0.007	0.25 ±0.006	0.27 ±0.006	0.28 ±0.006	0.29 ±0.009	0.30 ±0.004	0.30 ±0.011	0.32 ±0.007	0.33 ±0.010							
	0.15 ±0.007	0.16 ±0.008	0.17 ±0.006	0.18 ±0.007	0.23 ±0.014	0.18 ±0.008	0.18 ±0.008	0.21 ±0.005	0.23 ±0.013	0.26 ±0.012							
体 重 比	0.26 ±0.007	0.25 ±0.006	0.25 ±0.008	0.29 ±0.009	0.31 ±0.008	0.32 ±0.009	0.34 ±0.008	0.33 ±0.010	0.37 ±0.008	0.38 ±0.00							
	3.50 ±0.089	3.78 ±0.137	3.66 ±0.133	3.19 ±0.081	3.44 ±0.096	2.98 ±0.086	3.20 ±0.120	3.38 ±0.084	3.37 ±0.076	3.86 ±0.096							
臓 下 垂 体	0.62 ±0.034	0.67 ±0.048	0.63 ±0.017	0.65 ±0.013	0.72 ±0.020	0.60 ±0.015	0.63 ±0.020	0.68 ±0.035	0.73 ±0.019	0.78 ±0.025							
	0.32 ±0.007	0.32 ±0.010	0.32 ±0.007	0.37 ±0.012	0.37 ±0.016	0.55 ±0.015	0.53 ±0.015	0.54 ±0.025	0.57 ±0.019	0.55 ±0.014							
胸 腺	0.0023 ±0.00015	0.0022 ±0.00012	0.0021 ±0.00006	0.0024 ±0.00012	0.0024 ±0.00009	0.0046 ±0.00027	0.0046 ±0.00029	0.0052 ±0.00048	0.0050 ±0.00028	0.0049 ±0.00015							
	0.03 ±0.002	0.03 ±0.002	0.03 ±0.002	0.03 ±0.003	0.03 ±0.003	0.05 ±0.005	0.04 ±0.004	0.04 ±0.005	0.04 ±0.003	0.05 ±0.006							
副 腎	0.008 ±0.0003	0.008 ±0.0002	0.008 ±0.0003	0.010 ±0.0003	0.011 ±0.0003	0.017 ±0.0008	0.018 ±0.0009	0.018 ±0.0008	0.021 ±0.0010	0.024 ±0.0009							
	0.0046 ±0.00013	0.0040 ±0.00031	0.0040 ±0.00018	0.0042 ±0.00010	0.0052 ±0.00038	0.0067 ±0.00029	0.0057 ±0.00023	0.0058 ±0.00046	0.0078 ±0.00052	0.0085 ±0.00040							
精巣または卵巣	0.559 ±0.0249	0.541 ±0.0220	0.498 ±0.0195	0.587 ±0.0185	0.629 ±0.0359	0.025 ±0.0024	0.022 ±0.0022	0.018 ±0.0020	0.025 ±0.0024	0.029 ±0.0018							
	0.20 ±0.016	0.19 ±0.015	0.17 ±0.007	0.20 ±0.011	0.20 ±0.014	0.18 ±0.013	0.19 ±0.011	0.19 ±0.010	0.18 ±0.009	0.18 ±0.015							
前立腺または子宮	0.24 ±0.011	0.25 ±0.009	0.23 ±0.014	0.32 ±0.008	0.36 ±0.015	0.31 ±0.013	0.35 ±0.012	0.36 ±0.014	0.42 ±0.017	0.46 ±0.016							
盲																	

(%)

6) 剖 検

いずれの実験でも薬物投与各群では投与局所である皮下に内出血がみられ、投与量の増加に従って著明となった。250 mg/kg および 500 mg/kg 投与群の 2～5 例に軽度の盲腸の膨満がみられ、投与量の増加に従って、その発生率は大きく、その程度も著明となった。

7) 臓器重量

3 か月間投与した実験では 250 mg/kg 投与群の雄および 1000 mg/kg 以上の投与群の雌では胸腺の萎縮がみられた。1000 mg/kg 以上の投与群では脾臓の肥大がみられた。2000 mg/kg 以上の投与群では副腎の肥大がみられた。4000 mg/kg 投与群の雌では甲状腺の肥大がみられた (表 2)。

6 か月間投与した実験では、各投与群で雌雄の盲腸、500 mg/kg 以上の投与群の雌の脾臓、肝臓、1000 mg/kg 以上の投与群の雄の脾臓、雌の腎臓、さらに 2000 mg/kg 投与群の雄の腎臓、雌雄の副腎および甲状腺の重量がそれぞれ大きかった (表 3)。

8) 病理組織学的所見

いずれの実験でも最も著明な変化は、投与群において注射局所にみられた出血である。3 か月間投与した実験では 250 mg/kg 投与群で約半数、それ以上の投与群においては、大部分の動物に出血が認められた。その二次的变化として、小円形細胞の浸潤、肉芽形成、線維化、ヘモジリン喰食細胞の出現などの所見がみられた。また、貧血がおこり、脾臓および骨髄における造血能亢進像があらわれたものと考えられる。上述の注射局所の皮下出血、それによつておこった貧血を代償するための造血能亢進像が有意の病理組織的变化であり、その他の薬物による特異な病理組織的变化は存在しなかった。6 か月間投与した実験では長期投与のため投与部位の二次的变化としての局所結合組織の増加および瘢痕形成がより亢進していた。

2. イヌに 3 か月および 6 か月間皮下投与した実験

1) 全身症状の観察

3 か月間投与した実験では 250 mg/kg 以上の投与群では嘔吐および投与部位の肥厚がみられた。1000 mg/kg 投与群では流涎がみられた。これらの症状の変化は投与中止によりみられなくなった。

6 か月間投与した実験でも同様の全身症状の変化がみられた。

2) 体重および摂餌量変動

3 か月間投与した実験では 500 mg/kg および 1000

表 4 CEZ を 3 か月間皮下投与したイヌの体重変動・血液学的検査・臨床化学的検査・臓器重量・体重比

投与量 mg/kg		♂ ♀			
項 目	対 照	250	500	1000	
動物数	4	4	4	4	
体重増加量 kg	0.55	0.43	0.03	—	
血液学	ヘマトクリット値 %	49.0 ±1.3	47.0 ±0.5	43.0 ±3.1	38.0 ±2.8
	ヘモグロビン量 g/dl	15.2 ±0.5	14.3 ±0.1	12.5 ±1.2	10.6 ±0.9
	赤血球数 ×10 ⁶ /mm ³	618.0 ±11.5	583.0 ±7.0	524.0 ±43.5	470.0 ±28.4
	白血球数 ×10 ² /mm ³	140.0 ±10.3	186.0 ±9.7	200.0 ±25.8	273.0 ±29.9
臨床化学	リンパ球 %	57.8 ±8.1	54.5 ±2.6	36.3 ±9.1	22.0 ±5.4
	好中球 %	39.3 ±9.2	41.0 ±0.9	62.3 ±8.3	76.5 ±5.9
臨床化学	血漿総蛋白質量 g/dl	6.0 ±0.09	6.2 ±0.17	6.3 ±0.16	6.4 ±0.31
	血中尿素窒素量 mg/dl	17.0 ±1.0	13.0 ±1.4	13.0 ±0.6	17.0 ±3.1
	血糖量 mg/dl	74.0 ±1.4	79.0 ±4.0	82.0 ±2.7	80.0 ±2.4
	Na	164.0 ±1.5	159.0 ±4.0	163.0 ±0.7	160.0 ±2.8
臨床化学	K	4.6 ±0.30	4.5 ±0.05	4.4 ±0.07	4.3 ±0.26
	Cl	119.0 ±2.0	118.0 ±3.5	121.0 ±1.2	120.0 ±1.2
	GOT unit/ml	27.0 ±1.2	23.0 ±1.8	22.0 ±1.0	22.0 ±2.0
	GPT unit/ml	40.0 ±10.1	12.0 ±1.0	11.0 ±1.5	9.0 ±1.3
臨床化学	アルカリ性フォスファターゼ unit/dl	5.0 ±0.5	6.0 ±0.7	7.0 ±0.9	7.0 ±0.6
臓器重量比 (%)	心臓	0.83 ±0.027	0.82 ±0.022	0.88 ±0.025	0.74 (0.88)
	脾臓	0.23 ±0.025	0.21 ±0.015	0.29 ±0.047	0.32 (0.27)
	肺臓	0.82 ±0.040	0.89 ±0.023	0.89 ±0.056	0.92 (0.97)
	肝臓	2.96 ±0.139	3.64 ±0.218	3.96 ±0.058	4.49 (3.77)
臓器重量比 (%)	腎臓	0.50 ±0.016	0.61 ±0.020	0.75 ±0.022	0.90 (0.57)
	胸腺	0.1135 ±0.0118	0.087 ±0.0034		
	副腎	0.0124 ±0.0006	0.011 ±0.0008	0.013 ±0.0017	0.013 (0.010)
	精巣	0.7939 ±0.0468	0.176 ±0.0168	0.135 ±0.0005	0.170 (0.130)
臓器重量比 (%)	卵巣	0.0093 ±0.0015	0.011 ±0.0010	0.010 ±0.0004	0.009 (0.005)
	前立腺	0.0381 ±0.0011	0.071 ±0.0031	0.054 ±0.0034	0.064 (0.060)
	子宮	0.0605 ±0.0062	0.036 ±0.0069	0.053 ±0.0000	0.027 (0.036)

上欄は 3 か月後、() は 1 か月観察後、±標準誤差

mg/kg 投与群では軽度の体重減少がみられた。500 mg/kg 以上の投与群では一時的な摂餌量の減少を示す例が散見される程度で、著明な減少はみられなかった(表4)。

6 か月間投与した実験では体重の変動はみられず、摂

餌量の変動は3 か月間投与した実験とはほぼ同様であつた(表5)。

3) 尿 検 査

いずれの実験でも尿潜血、尿糖、尿蛋白、pH はいずれも薬物によると思われる異常所見を認めなかった。

表5 CEZ を6 か月間皮下投与したイヌの血液学的検査、臨床化学的検査、臓器重量体重比

投与量 mg/kg		♂ ♀			
項 目		対 照	125	250	500
動物数		4	4	4	4
体重増加量 kg		0.45	-0.30	-0.25	0.38
血液学的検査	ヘマトクリット値 %	46 ±2.3	41 ±1.3	38 ±0.7	39 ±2.6
	ヘモグロビン量 g/dl	15.1 ±0.7	13.0 ±0.4	12.2 ±0.1	12.0 ±0.9
	赤血球数 ×10 ⁴ /mm ³	602 ±25.5	560 ±28.0	517 ±15.0	509 ±27.3
	白血球数 ×10 ² /mm ³	149 ±14.0	131 ±12.5	93 ±11.0	169 ±21.7
	リンパ球 %	67.3 ±7.1	55.5 ±3.8	58.3 ±7.1	50.0 ±8.0
	好中球 %	26.0 ±4.1	39.8 ±2.2	37.0 ±6.7	48.8 ±8.3
	粒球数 10 ⁴ /mm ³	30 ±4.1	30 ±4.3	30 ±3.8	31 ±2.2
	プロトロンビン時間 秒	9.5 ±0.3	9.8 ±0.5	9.3 ±0.3	9.5 ±0.3
	Na	153 ±0.9	155 ±1.4	153 ±0.9	152 ±1.4
	電解質濃度 K mEq/l	4 ±0.1	4 ±0.1	4 ±0.2	3 ±0.1
臨床化学的検査	CO ₂	20 ±3.9	21 ±0.6	19 ±1.4	20 ±0.9
	Cl	115 ±2.2	112 ±2.6	111 ±2.8	113 ±2.4
	ブドウ糖量 mg%	95 ±5.3	102 ±7.3	93 ±7.0	98 ±9.3
	尿素窒素量 mg%	14 ±0.9	13 ±1.2	12 ±0.9	9 ±0.9
	カルシウム量 mg%	9.1 ±0.32	9.0 ±0.18	9.0 ±0.04	9.0 ±0.11
	総蛋白質量 g%	5.1 ±0.04	5.1 ±0.11	5.2 ±0.17	5.4 ±0.07
	アルブミン量 g%	1.2 ±0.12	1.1 ±0.03	1.0 ±0.05	0.8 ±0.04
	総ビリルビン量 mg%	0.1 ±0.02	0.1 ±0.00	0.1 ±0.00	0.1 ±0.00
	アルカリ性フォスファターゼ mU/ml	92 ±13.3	119 ±37.7	113 ±26.8	136 ±29.6

投与量 mg/kg		♂ ♀			
項 目		対 照	125	250	500
動物数		4	4	4	4
体重増加量 kg		0.45	-0.30	-0.25	0.38
臓器重量比 %	GOT mU/ml	57 ±10.6	55 ±5.3	96 ±35.6	43 ±4.0
	GPT U/ml	25 ±4.8	11 ±0.9	11 ±1.9	10 ±0.5
	総コレステロール量 mg%	105 ±16.0	1.7 ±21.2	99 ±9.6	122 ±9.7
	心臓	0.98 ±0.022	0.95 ±0.024	0.99 ±0.028	0.88 ±0.030
	脾臓	0.29 ±0.015	0.29 ±0.034	0.26 ±0.010	0.28 ±0.013
	肺臓	0.84 ±0.028	0.90 ±0.025	0.97 ±0.034	0.87 ±0.009
	肝臓	3.89 ±0.291	4.00 ±0.236	4.22 ±0.274	4.13 ±0.130
	腎臓	0.50 ±0.041	0.57 ±0.014	0.59 ±0.021	0.56 ±0.013
	膀胱	0.29 ±0.031	0.32 ±0.018	0.39 ±0.041	0.32 ±0.042
	脳	0.91 ±0.043	0.94 ±0.084	0.93 ±0.007	0.86 ±0.067
臓器重量比 %	脳下垂体	0.0009 ±0.0001	0.0010 ±0.0000	0.0010 ±0.0000	0.0008 ±0.0000
	胸腺	0.0632 ±0.0118	0.0603 ±0.0084	0.0568 ±0.0109	0.0477 ±0.0111
	副腎	0.0141 ±0.0032	0.0135 ±0.0006	0.0133 ±0.0013	0.0118 ±0.0067
	甲状腺	0.0086 ±0.0002	0.0130 ±0.0027	0.0123 ±0.0008	0.0108 ±0.0009
	精巣	0.2083 ±0.0104	0.1675 ±0.0095	0.1660 ±0.0030	0.1850 ±0.0130
	卵巣	0.0158 ±0.0025	0.0225 ±0.0015	0.0160 ±0.0060	0.0120 ±0.0010
	前立腺	0.0646 ±0.0083	0.0620 ±0.0095	0.0655 ±0.0095	0.0365 ±0.0125
	子宮	0.1243 ±0.0793	0.2300 ±0.0840	0.1480 ±0.0950	0.0485 ±0.0025

±: 標準誤差

4) 血液学的検査

3か月間投与した実験では 500 mg/kg 投与群の雌 1 例および 1000 mg/kg 投与群の全例では貧血がみられた。250 および 500 mg/kg 投与の 3 例および 1000 mg/kg 投与群の全例では白血球数の増加がみられた。いずれも薬物投与を 1 か月間中止すると、これらの異常は回復した。粒球数およびプロトロンビン時間にはなんら薬物の影響はみられなかつた (表 4)。

6 か月間投与した実験では、250 mg/kg および 500 mg/kg 投与群では軽度の貧血がみられた (表 5)。

5) 血液の臨床化学的検査

いずれの実験でも投与各群の GPT の値が小さかつた。

また、3 か月間投与した実験では 500 および 1000 mg/kg 投与群で、6 か月間投与した実験では 500 mg/kg 投与群でアルブミン量の減少がみられた。その他、薬物による変動はなかつた (表 4, 表 5)。

6) 肝機能および腎機能検査

いずれの実験でも T. T. T., Z. S. T. による蛋白絮状反応, BSP 排泄試験および PSP 総排泄率のいずれも薬物によると思われる異常所見は認められなかつた。

7) 剖 検

6 か月間投与した実験の 125 および 250 mg/kg 投与群では、投与部位の肥厚が、いずれの実験でも 500 mg/kg の投与では投与局所に皮下出血もみられた。3 か月間投与した実験の 1000 mg/kg 投与群では一部に壊死巣

表 6 CEZ を 1 か月間静脈内投与したイヌの体重変動・血液学的検査・臨床化学的検査・臓器重量体重比

投与量 mg/kg		♂ ♀			
		対 照	64	250	500
項 目					
動 物 数		4	6	6	6
体重増加量 kg		0.30	0.68	0.33	0.58
血 液 学 的 検 査	ヘマトクリット値 %	46.0 ±2.2	46.0 ±0.8	46.0 ±1.0	43.0 ±1.4
	ヘモグロビン量 g/dl	14.9 ±0.7	14.3 ±0.4	15.5 ±0.3	14.1 ±0.4
	赤血球数 ×10 ⁴ /mm ³	603.0 ±24.0	603.0 ±17.4	601.0 ±21.8	582.0 ±12.4
	白血球数 ×10 ³ /mm ³	122.0 ±7.7	149.0 ±8.3	112.0 ±4.8	122.0 ±11.7
	リンパ球 %	86.0 ±6.0	69.8 ±6.6	79.7 ±1.8	85.3 ±3.5
	好中球 %	13.3 ±5.8	28.5 ±6.5	19.3 ±1.6	14.0 ±3.2
	好中球 %				
臨 床 化 学 的 検 査	血漿総蛋白質量 g/dl	6.5 ±0.10	5.9 ±0.07	6.0 ±0.11	5.9 ±0.13
	血中尿素窒素量 mg/dl	25.0 ±1.4	16.0 ±0.8	21.0 ±0.9	22.0 ±1.1
	血糖量 mg/dl	70.0 ±3.2	83.0 ±1.9	74.0 ±1.4	81.0 ±1.5
	Na	155.0 ±0.9	151.0 ±0.6	153.0 ±0.7	154.0 ±0.7
	K	4.7 ±0.07	4.1 ±0.05	4.3 ±0.09	4.5 ±0.14
	Cl	118.0 ±1.4	115.0 ±0.9	117.0 ±1.0	117.0 ±0.6
化 学 的 検 査	GOT unit/ml	54.0 ±5.7	26.0 ±1.9	46.0 ±3.0	47.0 ±3.5
	GPT unit/ml	30.0 ±5.0	10.0 ±1.1	12.0 ±0.5	14.0 ±1.6
	アルカリ性フ				
	オスファターゼ unit/dl	7.0 ±1.7	5.0 ±0.7	8.0 ±1.1	6.0 ±0.8

投与量 mg/kg		♂ ♀			
		対 照	64	250	500
項 目					
動 物 数		4	6	6	6
体重増加量 kg		0.30	0.68	0.33	0.58
臓 器 重 量 比 (%)	心 臓	0.86 ±0.044	0.88 ±0.052	0.85 ±0.051	0.92 ±0.044
	脾 臓	0.29 ±0.025	0.30 ±0.024	0.30 ±0.018	0.30 ±0.011
	肺 臓	0.78 ±0.035	0.98 ±0.029	0.86 ±0.033	0.87 ±0.045
	肝 臓	2.99 ±0.176	3.54 ±0.148	3.32 ±0.110	2.87 ±0.054
	腎 臓	0.46 ±0.032	0.60 ±0.034	0.62 ±0.032	0.57 ±0.030
	重 脾 臓	0.18 ±0.034	0.22 ±0.009	0.25 ±0.025	0.24 ±0.021
	脳	0.77 ±0.056	0.85 ±0.047	0.92 ±0.045	0.88 ±0.058
	脳 下 垂 体	0.0006 ±0.0001	0.0009 ±0.0001	0.0007 ±0.0000	0.0007 ±0.0000
	胸 腺	0.0950 ±0.0159	0.062 ±0.0093	0.058 ±0.0057	0.058 ±0.0110
	副 腎	0.0107 ±0.0009	0.012 ±0.0010	0.012 ±0.0016	0.013 ±0.0011
重 量 比 (%)	甲 状 腺	0.0072 ±0.0005	0.008 ±0.0014	0.009 ±0.0008	0.010 ±0.0008
	精 巢	0.1412 ±0.0053	0.135 ±0.0264	0.114 ±0.0064	0.136 ±0.0255
	卵 巢	0.0107 ±0.0063	0.014 ±0.0053	0.010 ±0.0006	0.019 ±0.0054
	前 立 腺	0.0378 ±0.0214	0.033 ±0.0030	0.041 ±0.0061	0.055 ±0.0135
	子 宮	0.1071 ±0.0843	0.099 ±0.0725	0.022 ±0.0046	0.138 ±0.0609

± 標準誤差

表7 CEZ のマウス胎仔に及ぼす影響 (妊娠18日)

投与経路	投与量 mg/kg	母体数	平均母体体重(g)		総着床数	総生仔数	死胎仔数	奇形仔数	奇形の種類 (例数)	生仔平均 体重 (g)
			妊娠0日	妊娠18日						
皮下	対 照	20	32.0 ±0.38	62.0 ±1.24	278 (13.9 ±0.60)	250 (12.5 ±0.65)	28 <10.1>	6 <2.4>	内 反 認 内 臓 脱 出 (5)	1.38 ±0.02
	500	21	31.6 ±0.45	61.0 ±0.91	298 (14.2 ±0.39)	272 (13.0 ±0.46)	26 <8.7>	1 <0.4>	内 反 足 (1)	1.30※ ±0.02
	1000	21	30.7 ±0.58	57.7 ±1.24	286 (13.6 ±0.47)	265 (12.6 ±0.61)	21 <7.3>	4 <1.5>	内 反 論 外 脳 症 (3)	1.27※ ±0.03
	2000	20	31.2 ±0.52	58.8 ±1.35	250 (12.5 ±0.72)	230 (11.5 ±0.69)	20 <8.0>	5 <2.2>	内 反 足 (5)	1.35 ±0.02
	4000	18	31.8 ±0.48	58.8 ±1.16	248 (13.8 ±0.50)	225 (12.5 ±0.54)	23 <9.3>	3 <1.3>	内 反 足 (3)	1.25※ ±0.02
静脈内	対 照	21	28.2 ±0.33	57.0 ±1.17	265 (12.6 ±0.65)	211 (10.0 ±0.66)	54 <20.4>	2 <0.9>	外 脳 症 (1) 外 脳 症・開眼症 (1) 脊 髄 破 裂	1.41 ±0.02
	250	24	27.6 ±0.49	58.3 ±0.96	318 (13.3 ±0.47)	287※ (12.0 ±0.52)	31※ <9.7>	0		1.38 ±0.02
	500	24	28.3 ±0.46	57.1 ±1.02	306 (12.8 ±0.57)	265 (11.0 ±0.55)	41※ <13.4>	0		1.38 ±0.03
	1000	23	27.9 ±0.32	58.4 ±1.19	324 (14.1 ±0.40)	290※ (12.6 ±0.50)	34※ <10.5>	8 <2.8>	内 反 足 (4) 口 蓋 破 裂 (4)	1.33※ ±0.02

(): 平均 < > : 発生率% ±: 標準誤差

※: 対照群との間に有意差あり (P<0.05)

がみられたがとくに強いものではなかった。

8) 臓器重量

3か月間投与した実験では 250 mg/kg 投与群の肝臓および腎臓に軽度の肥大がみられ、投与量の増加に従って肥大は著明になった。1か月間投与を中止すると、これらの肥大も回復傾向がうかがわれた。3か月間および6か月間投与した実験の各投与群で胸腺の萎縮がみられた(表4, 表5)。

9) 病理組織学的所見

3か月間投与した実験では投与局所の出血、組織の変性、これらに伴う炎症性変化がみられ、これらに続発する変化として、貧血、造血能亢進像が認められた。

投与群にみられた唯一の病理組織的变化は、注射局所皮膚に認められた出血とそれに伴う炎症性変化である。その結果、500 mg/kg 投与群から貧血が出現したものと考えられる少数例ではあるが、投与犬に脾臓および肝臓の髄外造血巣があらわれており、骨髓の造血能亢進を示唆する成績もえられた。以上の所見は、貧血が皮下出

血に続発せる貧血であり、薬剤が造血能を障害したものではないことを示している。その他に、本薬剤の投与の結果おこつたと考えられる特異な病理的变化は認められなかった。6か月間投与した実験では、投与部位の皮膚に出血、細胞浸潤および線維化が認められたのみであった。

3. イヌに1か月間静脈内投与した実験

1) 全身症状の観察

この実験でみられた主な症状は嘔吐であった。この嘔吐は投与直後より投与数分後に始まった。いずれの場合も軽度のものでその持続も短かった。また、投与量の少ない群では投与開始日を含め投与初期または前半にのみみられた。投与期間中の嘔吐の回数は投与量の増加に従って多かった。

その他、500 mg/kg 投与群では軟便または下痢が散発的にみられた。

表8 CEZ のラット胎仔に及ぼす影響 (妊娠21日)

投与経路	投与量 mg/kg	母体数	平均母体体重(g)		総着床数	総生仔数	死胎仔数	奇形仔数	奇形の種類 (例数)	生仔平均 体重(g)
			妊娠0日	妊娠21日						
皮	対 照	21	300 ±5.5	429 ±8.8	201 (14.3) (±9.40)	284 (13.5) (±0.52)	17 <5.6>	1 <0.4>	二重体・外脳症 開眼症(左) 無眼球症(右) (1)	5.25 ±0.07
	250	22	301 ±5.0	413※ ±7.5	320 (14.5) (±0.55)	303 (13.8) (±0.62)	17 <5.3>	1 <0.3>	小下顎症 (1)	5.20 ±0.08
	500	22	294 ±6.7	411 ±7.7	311 (24.6) (±0.80)	303 (13.8) (±0.76)	18 <5.6>	0		5.14 ±0.09
下	1000	22	296 ±5.8	391※ ±8.9	296 (13.5) (±0.64)	269 (12.2) (±0.70)	27 <9.1>	1 <0.4>	[内臓異常] 腎形成不全 (1)	4.90※ ±0.08
	2000	21	302 ±5.4	394※ ±9.0	271※ (12.9) (±0.49)	256 (12.2) (±0.52)	15 <5.5>	1 <0.4>	上肢彎曲 外脳症 脊髄破裂 (1)	5.09 ±0.08

(): 平均 < > : 発生率% ± : 標準誤差

※ : 対照群との間に有意差あり (P<0.05)

表9 CEZ のウサギ胎仔に及ぼす影響 (妊娠29日)

投与経路	投与量 mg/kg	母体数	平均母体体重(g)		総着床数	総生仔数	死胎仔数	奇形仔数	奇形の種類 (例数)	生仔平均 体重(g)
			妊娠0日	妊娠29日						
皮	対 照	11	3.6 ±0.09	4.4 ±0.14	108 (9.8) (±0.89)	99 (9.0) (±0.76)	9 <8.3>	1 <1.0>	無頭症 合指症 内臓脱出 (1)	43.00 ±1.52
	64	11	3.7 ±0.15	4.4 ±0.15	120 (10.9) (±0.71)	109 (9.9) (±0.61)	11 <9.2>	0		42.97 ±1.43
下	125	11	3.4 ±0.08	4.1 ±0.08	94 (8.5) (±0.72)	86 (7.8) (±0.77)	8 <8.5>	0		45.01 ±2.30

(): 平均 < > : 発生率% ± : 標準誤差

2) 体重および摂餌量変動

対照群にくらべ差はみられなかつた(表6)。

3) 尿検査

尿潜血, 尿糖, ビリルビンおよびケトン体は全例陰性であつた。尿蛋白, pH, 比重, 沈渣および色調についても, とくに薬物によると思われる異常所見を認めなかつた(表6)。

4) 血液学的検査

赤血球数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 白血球数, 白血球百分率およびプロトロンビン時間は薬物によると思われる異常所見を認めなかつた。なお, 500 mg/kg 投与群の雄で粒球数の値がやや低かつたが, これらは投与前の値も低かつたので薬物の影響とは思われなかつた(表6)。

5) 血液の臨床化学的検査

GPT 活性が低かつた他, 血漿総コレステロール量および血漿酵素活性で高い値のみられるものもあつたが, これは対照群にもみられた。その他の測定項目では異常所見は認められなかつた(表6)。

6) 肝機能および腎機能検査

T. T. T., Z. S. T. による蛋白絮状反応, BSP 排泄試験および PSP 総排泄率のいずれも薬物によると思われる異常所見は認められなかつた。

7) 剖 検

250 mg/kg 以上の投与群では皮質の厚いものおよび割面が軽度膨隆するものがみられた。消化管では軽度の出血と回虫の寄生が, 対照群および薬物投与各群にみられた。その他の臓器では薬物によると思われる異常所

見は認められなかった。

8) 臓器重量

250 mg/kg 以上の投与群の雄では肝臓および腎臓の肥大がみられ、雌では肝臓の軽度の肥大がみられた。その他の臓器ではとくに薬物によると思われる異常所見は認められなかった(表6)。

9) 病理組織学的所見

薬物によると思われる有意な病理組織学的変化はみられなかった。

III 催奇形実験

1. マウスに皮下投与した実験

薬物投与各群とも対照群にくらべ妊娠母体の体重増加度、平均着床数、死胎仔率および奇形仔率では有意の差がみられなかった。胎仔の外形異常では対照群を含めた全群に内反足がみられ、対照群のみに内臓脱出および1000 mg/kg 投与群では外脳症がいずれも1例みられた。生仔平均体重では500 mg/kg, 1000 mg/kg および4000 mg/kg 投与群ではやや小さかった(表7)。

胎仔の泌尿生殖器および骨格については、いずれもとくに問題とすべき異常はみられなかった。

出生後離乳期までの観察で、哺育率では500 mg/kg 投与群が対照群にくらべてやや小さく、体重増加度では2000 mg/kg 投与群が大きかった。

2. マウスに静脈内投与した実験

妊娠母体の体重増加度、平均着床数、外形奇形仔率、胎仔の泌尿生殖器および骨格のいずれも、薬物投与各群ともに対照群にくらべて特記すべき異常所見はみられなかった。死胎仔率は薬物投与各群とも対照群より小さかった。生仔平均体重は1000 mg/kg 投与群でやや小さかった(表7)。

また、出生後離乳期まで哺育した仔の成長は順調で、薬物投与各群との間に有意の差はみられなかった。

3. ラットに皮下投与した実験

薬物投与各群とも対照群にくらべ死胎仔率および奇形仔率では有意の差がみられなかった。妊娠母体の体重増加度は250, 1000 および2000 mg/kg 投与群でやや小さかった。平均着床数は2000 mg/kg 投与群でやや小さかった。胎仔の外形異常で対照群では二重体、外脳症、開眼症および無眼球症が1例にみられた。また、250 mg/kg 投与群では小下顎症、1000 mg/kg 投与群では腎形成不全、2000 mg/kg 投与群では外脳症および脊髄破裂がいずれも1例にみられた。

生仔平均体重では、1000 mg/kg 投与群でやや小さか

つた。

胎仔の泌尿生殖器では、1000 mg/kg 投与群で腎形成不全が1例にみられた。

骨格では、対照群にくらべ特に問題とすべき異常はみられなかった(表8)。

4. ウサギに皮下投与した実験

薬物投与各群とも対照群にくらべ妊娠母体の体重増加度、平均着床数、死胎仔率、生仔平均体重および胎仔の泌尿生殖器では有意の差がみられなかった。胎仔の外形異常では、対照群に無頭症、合指症を伴った内臓脱出が1例みられた。

骨格では、対照群にくらべ特に問題とすべき異常はみられなかった(表9)。

考 察

CEZ の LD₅₀ はマウスおよびラットともに ATKINSON ら¹⁾ の得ている Cephaloridine のそれにくらべて小さかった。また、急性毒性実験での症状の変化は合成ペニシリン^{2,3)} の急性毒性実験でみられたものと同様で特異的なものはなかった。ウサギの腎臓に対する作用は Cephaloridine にくらべて弱いようである。

イヌでは急性毒性および亜急性慢性毒性実験のいずれの場合にも大量を投与すると嘔吐がみられたが、これは CEZ が胆汁中にもかなり排泄され、胃への間接的な刺激があるためと思われる。また、急性毒性実験ではウサギおよびイヌで胆のうが膨張するのも胆汁中への排泄のためであろう。

皮下投与による亜急性および慢性毒性実験の際、ラットおよびイヌに共通してみられたのは皮下出血である。これは投与液が非常に高張(40%溶液での滲透圧 1040 mOsm, pH 5.4) なたためと考えられる。このため、赤血球系のパラメーターの低下およびアルブミンの喪失がみられている。さらに投与部位よりの二次的な反応として脾臓の肥大、骨髄での造血能の亢進がおこつたものと考えられる。これらの病理組織学的変化が骨髄などへ直接作用したためでないことはイヌに静脈内投与した実験では赤血球数および骨髄での病理組織学的変化のないことでも知ることができる。また、抗体産生の結果でもない⁴⁾。白血球数の増加はリンパ球、好中球のいずれもが増加したためでリンパ球の減少はなかった。以上のような投与部位よりの出血およびそれに付随しておこる反応性の変化は Carbenicillin sodium を長期間投与した実験でもみられ、投与中止後、短時間で正常に回復している²⁾。また、大量投与群では白血球数の増加がみられているが、これは投与部位での炎症のためであるが、投与部位に壊

死はなかつた。投与期間中、ラットおよびイヌに軟便がみられ、ラットでは大量投与群で腹部および盲腸の膨満がみられた。このような変化は合成ペニシリン^{2,3)}でもよくみられるところである。CEZを6か月間投与したラットについても盲腸の膨満がみられたので病理組織学的検査を行なつたところ変化がなく Benzylpenicillin³⁾の経口投与によるような炎症はなかつた。

したがつて、盲腸の膨満は腸内細菌叢の変化のためであろう。なお、無菌動物では盲腸が大きくなることは知られていることである。生化学的变化としてはアルブミンの低下の他、血糖量の低下がみられているが、これは毒性実験の際、摂餌量の低下した動物でしばしば経験するところで、合成ペニシリンの例としては Dicloxacillin sodium⁶⁾の実験でもみられた。また、血漿中コレステロール量がわずかに低下することがあつた。同様の変動は Fradiomycin などの抗生物質でもみられ、真下⁷⁾は腸内細菌叢の主力である *E. coli*, *Enterococcus* の減少と血清コレステロールの低下が平均すると述べている。しかし、コレステロールの低下の機作については一定の説がない。

Cephaloridine の 1100 mg/kg 投与で体重減少がみられた⁸⁾が CEZ の 1000 mg/kg 投与ではこのような体重増加度への影響はなかつた。また、Cephaloridine のこの5日間投与実験では胸腺の萎縮が、150 mg/kg の56日間投与では肝臓、腎臓の肥大をみている。CEZの実験でも胸腺の萎縮、腎臓、副腎、甲状腺の肥大などがみられた。Cephaloridine の 1100 mg/kg 投与群では1~2例に尿細管の再生がみられているが CEZ ではこの変化はなかつた。その他、これら重量変化のあつた臓器で病理組織学的に著変はみられなかつた。

結 論

Cefazolin sodium を実験動物に投与しその急性およ

びラット、イヌでの亜急性および慢性毒性を検討した。また、妊娠マウス、ラット、ウサギに投与し胎仔への影響を検討した。

CEZ は急性毒性実験での LD₅₀ が大きく、ウサギの腎臓に対する作用も弱いようであつた。また、亜急性および慢性実験では投与液が高張であるために生じた皮下出血およびこれに付随して赤血球数、ヘマトリット値およびヘモグロビン量の低下、アルブミン量の減少などがみられた。さらに投与部位よりの出血のため反応性の造血能の亢進が骨髄および脾臓でみられた。イヌに1か月間静脈内投与した実験ではなんら変化がみられなかつた。また妊娠動物に投与しても催奇形性はみられなかつた。

謝 辞

本実験の病理組織学的検索に多大の御援助を賜りました大阪大学医学部病理学教室の松本圭史助教授はじめ同教室の諸先生に深謝の意を表します。

文 献

- 1) R. M. ATKINSON ら : Toxicol. Appl. Pharmacol. 8 : 398, 1966
- 2) 渡辺ら : 未発表
- 3) 渡辺ら : Chemotherapy 17 : 1523, 1969
- 4) 峯ら : 未発表
- 5) E. M. BOYD ら : Antibiotics & Chemotherapy 12 : 249, 1962
- 6) 渡辺ら : 未発表
- 7) 真下啓明 : 臨床と研究 46 : 73, (1969)
- 8) R. M. ATKINSON ら : Toxicol. Appl. Pharmacol. 8 : 407, 1966

TOXICITY AND REPRODUCTION STUDIES OF CEFAZOLIN IN LABORATORY ANIMALS

NOBUO WATANABE, KOKI IWANAMI and TOSHIYUKI FUJII
Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

The toxicity and teratogenicity of Cefazolin sodium were examined in experimental animals. In acute toxicity test, Cefazolin showed low toxicity and no specific symptoms. The renal toxicity of Cefazolin in rabbits seemed to be lower than that of Cephaloridine. The significant findings observed in three-month and six-month subcutaneous toxicity tests in rats and dogs were hemorrhage at the site of injection due to the hypertonicity of Cefazolin solution administered.

As a result of the hemorrhage, were noted anemia, loss of albumin and hypererythropoieses in the spleen and bone marrow. However, no toxic signs of the antibiotic were found after one-month intravenous administration in dogs.

No teratogenic effects were observed in mice, rats and rabbits in subcutaneous and/or intravenous tests.