

肝障害ラットに対する Piromidic acid の影響

小泉岳夫・中村允人

大阪大学医学部第一内科

大西久美雄

大日本製薬株式会社総合研究所

は し が き

Piromidic acid (PA) はグラム陽性および陰性菌ともに抗菌性を有し¹⁻³⁾、生体に投与すると胆汁中に大量排泄されることが明らかにされている⁴⁾。そこで PA は肝臓、胆道系感染症に対し有効と考えられるが、一方では PA が肝障害を惹起する可能性も考慮しなければならない。ことに肝臓、胆道系感染症患者では多少とも肝障害を伴う場合が多いので、本剤の臨床応用、ことに肝臓、胆道系感染症に対し使用するためには、肝障害の有無に関し詳細な検討が必要である。そこで PA を実験的肝障害ラットに投与し、諸種肝機能検査をはじめ 2, 3 の検査および肝臓組織学的検索を行ない、PA が肝障害を増悪するか否かを検討し、PA が肝臓、胆道系疾患の治療剤として使用しうる可能性を知ろうとした。

実験材料および方法

体重 180 g 前後の Sprague-Dawley 系雄性ラットを用い、日本クレア製 CE-2 固型飼料により飼育し、1 群を 10 匹ずつとした。PA は体重 kg 当たり 200 mg (I 群)、400 mg (II 群) および 800 mg (III 群) を 1 日投与量とし、そのおのおのを 0.5% CMC (carboxymethyl cellulose) 2 ml に懸濁させ、経口投与針を用いて強制経口投与した。実験的肝障害は Morrione 法⁵⁾に従い、週 2 回ずつ四塩化炭素を吸入せしめて惹起した。四塩化炭素肝障害は 1 カ月間行ない、その後四塩化炭素の吸入を継続しつつ、PA を 14 日間毎日連続投与した。なお肝障害対照群 (IV 群) には四塩化炭素吸入を行ない、PA 投与期間と同期間 CMC のみを投与し、健常対照群 (V 群) は CMC 投与のみを実施した (表 1)。

表 1 本実験におけるラットの分類とその処置

ラット群	処 置
I	PA 200 mg/kg 投与, 四塩化炭素障害
II	PA 400 mg/kg 投与, 四塩化炭素障害
III	PA 800 mg/kg 投与, 四塩化炭素障害
IV	CMC のみ投与, 四塩化炭素障害
V	CMC のみ投与

ラットの体重は各群とも実験開始後毎日測定し、また飼料摂取量は PA 投与期間中毎日測定した。PA を 14 日間投与後、まず血糖値測定のため眼静脈叢より採血し、ついで BSP 試験を行なうため BSP を腹腔内注射し、30 分後エーテル麻酔下で全採血した。BSP 停滞値は KOCH-WESER らの方法⁶⁾、血糖値および血清総コレステロール量、総蛋白量、アルブミン量、総ビリルビン量、アルカリフォスファターゼ活性、LDH 活性、GPT 活性および GOT 活性はオートアナライザー法により測定した。また赤血球および白血球数はマイクロセルカウンターにより、色素量はシアメトヘモグロビン法により測定した。なお肝臓の組織学的検索も行なつた。

実験成績

(1) 体重

各群ラットの体重変化の平均値を図 1 に示した。四塩化炭素障害群ではいずれの群も正常対照群に比し体重の増加が少なかったが、PA 投与量による差はなく、PA 投与による体重の変化は認められなかつた。

(2) 飼料摂取量

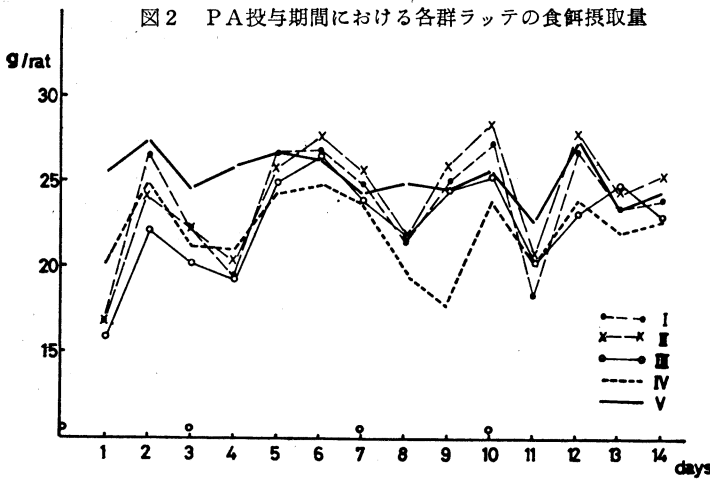
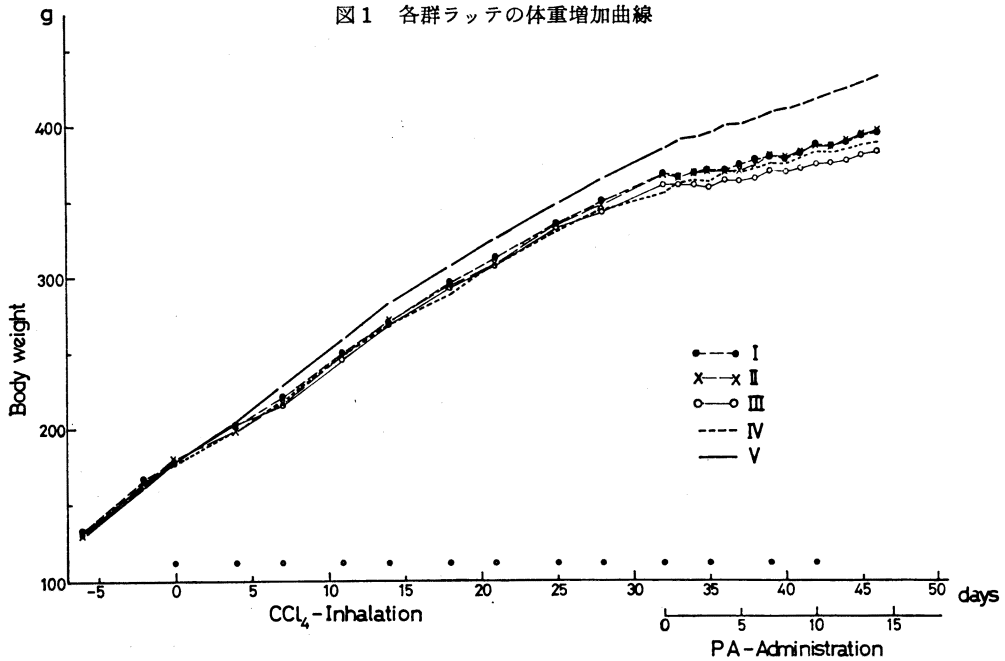
PA 投与期間の飼料摂取量は四塩化炭素障害群では正常対照群に比し少なかったが、PA 投与による影響はみられなかつた。図 2 に各群のラット当たりの食餌摂取量を示した。

(3) 諸種肝機能検査成績

各群ラットの血清総蛋白量、総ビリルビン量ならびにアルカリフォスファターゼ、GOT、GPT の諸酵素活性および BSP 停滞値を表 2 に示した。血清総蛋白量、総ビリルビン量および GOT 活性は各群の間に明らかな差はなく、アルカリフォスファターゼ活性は四塩化炭素障害を行なつた群ではいずれも高値を示したが、PA 投与による影響は明らかではなかつた。血清 GPT 活性にも PA 投与による影響は全く認められなかつた。またアルブミン量、コレステロール量、血糖値および LDH 活性では各群の間に明らかな差はなかつた。

(4) 血液学的検査成績

血液学的検査の成績は表 3 に示した。まず赤血球数は四塩化炭素障害による差はなく、PA 800 mg/kg 投与群



(Ⅲ群)では四塩化炭素障害対照群(Ⅳ群)に比し減少したが、他のPA投与群では差は認められなかった。血色素量ではPA 200 mg/kg (Ⅰ群)および400 mg/kg 群(Ⅱ群)では四塩化炭素障害対照群(Ⅳ群)に比し減少したが、PA 800 mg/kg 投与群(Ⅲ群)では変化が認められなかった。またヘマトクリット値および白血球数には各群とも有意の差はなかった。

(5) 肝組織検査成績

肝臓の組織学的検討では四塩化炭素障害を行なった各群では肝細胞の再生像と肝小葉全般に脂肪顆粒の軽度の増加が認められたが、四塩化炭素障害対照群とPA投与群との間には差はなく、またPA投与量による差異も認められなかった。

総括および考察

四塩化炭素肝障害ラットにPAを投与し、体重の変動、食餌摂取量、諸種肝機能検査および血液学的検査を実施し、PA投与により

表2 各群ラットの諸種肝機能検査成績

ラット群	ラット数	総蛋白 g/dl	総ビリルビン mg/dl	アルカリ フォスファターゼ u	GOT u	GPT k.u	BSP 値 mg/dl
I	10	6.0 ±0.3	0.10	172 ± 34	202 ± 25	34 ± 5	1.02 ±0.24
II	10	6.0 ±0.3	0.06	160 ± 36	189 ± 25	38 ± 13	1.17 ±0.43
III	9	5.8 ±0.2	0.07	165 ± 29	198 ± 34	34 ± 7	1.47 ±0.53
IV	9	6.2 ±0.3	0.09	157 ± 26	214 ± 43	35 ± 5	1.07 ±0.29
V	10	6.1 ±0.2	0.08	129 ± 24	190 ± 26	30 ± 5	1.09 ±0.46

表3 各群ラットの血液検査成績

ラット群	ラット数	赤血球数 10 ⁴ /mm ³	血色素量 g/dl	ヘマトク リット値 %	白血球数 10 ² /mm ³
I	10	746±67	14.6±0.3	43.5±2.9	211±38
II	10	724±63	14.4±0.3	42.6±1.8	193±41
III	9	713±57	14.7±0.6	43.3±2.4	213±47
IV	9	779±63	15.1±0.6	44.7±3.5	177±32
V	10	744±49	14.8±0.5	44.4±3.3	190±30

いずれも明らかな変化をきたさないことを認めた。また肝組織像でもPA投与によると考えられる変化はなかつた。本実験において肝障害の程度は予期したよりも軽度ではあつたが、この実験成績より本実験において使用したPA投与量ではラットの肝障害を増悪させないことは明らかである。なおこの量は患者に対する投与量⁷⁻⁹⁾のそれぞれ5, 10および20倍量に相当する。

PAを投与すると胆汁中に多量に排泄され^{3,4)}、臨床的には胆嚢炎に対して有効であり⁷⁾、またPA投与によつて肝機能障害を認めなかつた⁹⁾とする報告と本実験の成績をあわせると、PAが肝、胆道系感染症に対し適応した薬剤と考えられ、今後の臨床的検討が望まれる。

結 論

PAの大量を実験的肝障害ラットに2週間連続投与し、諸種肝機能検査および肝組織所見に異常をきたさないことを認め、PAが肝障害を増強しないと考えられる成績を得た。

参 考 文 献

- 1) 百瀬俊郎: Piromidic acid について。第18回日本化学療法学会西日本支部総会, 神戸, 昭和45年11月

- 2) 張 南薫, 国井勝治, 伊藤達也, 斉藤忠明, 深田守克: 産婦人科領域における尿路感染症に対する Piromidic acid の使用知見。第17回日本化学療法学会東日本支部総会, 盛岡, 昭和45年10月
- 3) M. SHIMIZU, S. NAKAMURA & Y. TAKASE: Antimicro. Agent & Chemoth. -1970

: 117~128, 1971

- 4) 志村秀彦, 久次武晴, 今泉暢登志: Piromidic acid の胆汁内排泄と胆道感染症に対する効果。第18回日本化学療法学会西日本支部総会, 神戸, 昭和45年11月
- 5) MORRIONE T. G.: Factors influencing collagen content in experimental cirrhosis. *Am. J. Path.* 25: 273, 1949
- 6) KOCH-WESER D., FARBER E. & POPPER H.: Fatty liver with and without necrosis. *Arch. Path.* 51: 498, 1951
- 7) 大久保 滉, 藤本安男, 岡本綾子: Piromidic acid の臨床使用成績。第18回日本化学療法学会西日本支部総会, 神戸, 昭和45年11月
- 8) 戸谷徹造, 天野富貴子: Piromidic acid による赤痢様下痢症の治療。第18回日本化学療法学会西日本支部総会, 神戸, 昭和45年11月
- 9) 加藤貞治, 田中 英, 山口 剛: Piromidic acid の成人細菌性赤痢, 一般下痢に対する治療。第17回日本化学療法学会東日本支部総会, 盛岡, 昭和45年10月

INFLUENCE OF PIROMIDIC ACID ON RAT WITH EXPERIMENTAL LIVER DAMAGE

TAKEO KOIZUMI and NOBUTO NAKAMURA

Department of 1st Internal Medicine, School of Medicine, Osaka University

KUMIO ONISHI

Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

Piromidic acid (PA) was administered orally at daily doses of 200 mg, 400 mg, and 800 mg per kg of body weight for 2 weeks to rats with liver damage induced by CCl₄ inhalation.

No differences were found in body weight gain, food consumption, hematological analysis, liver function tests and histopathological findings between rats treated with and without PA. The results obtained proved that no detectable toxicity was found in rats with the liver damage by the administration of PA.