

Cephacetrile と既知セファロスピンの腎および肝障害作用の比較

土屋皖司・田中紀子・倉科宏彰・織田 茂

武田薬品工業株式会社中央研究所

Cephalosporin 誘導体は比較的低毒性であるが、投与条件によっては腎障害作用を示すことが知られている。Cephalothin (CET) の腎障害作用は実験動物では認められていないが^{1,2)}、Cephaloridine (CER) はマウス、ラット、ウサギ、サル^{3,4)} およびヒト^{6~8)} に腎障害作用を示すことが知られている。また Cefazolin (CEZ) の腎障害作用は CER より弱く^{9~11)}、Cephacetrile (CEC) を投与したウサギおよびイスでは明確な腎障害作用が認められないと報告¹²⁾されている。

これら cephalosporin 誘導体の腎障害作用を比較検討すべく、マウス、ラット、ウサギに1回大量投与し、尿および血漿の生化学的検索ならびに腎および肝の病理組織学的検索を行なった。

実験材料および実験方法

- 1. Cephalosporin :** Cephacetrile (CEC) は CIBA-GEIGY 社より分与された。対照薬として Cephalothin (CET) (塩野義製薬)、Cephaloridine (CER) (塩野義製薬) および Cefazolin (CEZ) (藤沢薬品) を使用した。
- 2. 動物 :** マウスは CF1/K 雌、4週、体重19~20g を、ラットは Sprague-Dawley/JCL、雄、5週、体重135~190g を、ウサギは市販雑系、雄、体重 2.5~3.5kg をそれぞれ使用した。
- 3. Cephalosporin の投与方法 :** 所要量の薬剤をマウスでは 0.2ml、ラットでは CET の高投与量で 10ml に溶解した以外は 5ml に、ウサギでは 3~14ml の生理食塩水に溶解し、マウスおよびラットでは皮下に、ウサギでは静脈内に注射した。
- 4. 尿蛋白および尿糖の検査 :** 薬剤投与動物は1頭ずつ採尿ケージに入れ飼料および水は自由に摂取させた。薬剤投与24時間後までの尿量を測定すると共に尿蛋白および尿糖は Urestic (Ames Co. Division, Miles Laboratories) を用いてしらべた。尚、ウサギで自然排尿しない例ではカテーテルを用いて採取した尿について検査した。
- 5. 血液生化学的検査 :** マウスにおける blood urea nitrogen (BUN) は Azostix (Ames Co. Division, Miles Laboratories) を用いてしらべた。ラットおよびウサギ血漿は SMA 12/60 Auto Analyzer (Technicon Instrument Co.) を用い total protein は BIURET 法、

calcium (Ca) は CPC 法、total cholesterol は LIEBER-MANN-BURCHARD 変法、BUN は Diacetyl monoxime 変法、uric acid, creatinine は FOLIN-WU 変法、total bilirubin は JENDRASSIK-CLEGHORN 変法、alkaline phosphatase (ALP) は MORGENSTERN 変法、lactic acid dehydrogenase (LDH) は INT 比色法により測定した¹³⁾。

6. 病理組織学的検査 : 薬剤投与24時間目に採血後、腎および肝を採取し、10%中性ホルマリンで固定し水洗、脱水後パラフィン包埋した。組織切片は Hematoxylin-Eosin および Periodic acid-Schiff 染色した。

実験成績

1) マウス

a) 機能検査所見

Cephalosporin 誘導体を皮下注射した際の腎機能検査の結果を Table 1 に示した。

CER 投与マウス (1.3~5.0g/kg) では尿蛋白および尿糖は 1.3g/kg 投与マウスで明らかに認められ、5.0g/kg 投与マウスでもほぼ同程度の強さを示した。BUN は 1.3 および 1.7g/kg 投与マウスでは全例陰性であったが 2.2g/kg 以上の投与量では投与量に応じて陽性率が上昇しその程度も強くなり 3.8 および 5.0g/kg 投与マウスでは全例陽性であった。

CET, CEZ および CEC 投与マウスでは 3.8~9.75g/kg の投与動物においていずれも尿蛋白、尿糖および BUN は異常値を示さなかった。またいずれの cephalosporin 投与マウスでも尿量に著変はみられなかった。

b) 病理組織学的所見 (Table 2)

腎 : CER 投与マウス (1.3~5.0g/kg) では投与量に応じて全例に細尿管上皮における硝子滴変性及び壊死が認められた。さらに 1.7~5.0g/kg 投与マウスでは全例に上記病変に加えて細尿管腔内に硝子円柱の栓塞が著明に発現し、投与薬剤量に応じて病変は重篤となった。5.0g/kg 投与マウスでは5例中1例に集合管上皮にも変性萎縮を主体とした病変が発現した。しかし糸球体および間質は全群においてとくに変化は認められなかった。

CET, CEZ および CEC 投与マウス (3.8~9.75g/kg) では全例とも細尿管、集合管、糸球体および間質に

Table 1 Effect of Cephacetrile, Cephaloridine, Cephalothin and Cefazolin on renal functions at 24 hours after a single subcutaneous administration to mice

| Cephalosporin | Dose (g/kg) | D/T* | Proteinuria | Glycosuria | BUN** |
|---------------|-------------|------|-------------|------------|-------|
| Cephacetrile | 3.8 | 0/5 | — | — | — |
| | 5.0 | 0/5 | — | — | — |
| | 6.5 | 0/5 | — | — | — |
| | 9.75 | 0/5 | — | — | — |
| Cephaloridine | 1.3 | 0/5 | ++ | +~### | — |
| | 1.7 | 0/5 | ++ | +~### | — |
| | 2.2 | 0/5 | ++ | +~### | —~++ |
| | 2.9 | 0/5 | ++ | +~### | —~++ |
| | 3.8 | 0/5 | ++ | ### | +~++ |
| | 5.0 | 0/5 | ++ | +~### | +~++ |
| Cephalothin | 3.8 | 0/5 | — | — | — |
| | 5.0 | 0/5 | — | — | — |
| | 6.5 | 0/5 | — | — | — |
| | 9.75 | 0/5 | — | — | — |
| Cefazolin | 3.8 | 0/5 | — | — | — |
| | 5.0 | 0/5 | — | — | — |
| | 6.5 | 0/5 | — | — | — |
| | 9.75 | 0/5 | — | — | — |
| Saline | | 0/20 | — | — | — |

* = Death/Total

** = Blood urea nitrogen

Table 2 Histopathological changes of kidney and liver at 24 hours after a single subcutaneous administration with Cephacetrile, Cephaloridine, Cephalothin and Cefazolin to mice

| Cephalosporin | Dose (g/kg) | Kidney | | Liver |
|---------------|-------------|----------------------------------|---|--|
| | | Hyaline cast or hyaline droplets | Pyknosis or necrosis in epithelial cells of tubules | Clearing, swelling and pyknosis of hepatocytes in centrolobular area |
| Cephacetrile | 3.8 | — | — | — |
| | 5.0 | — | — | — |
| | 6.5 | — | — | — |
| | 9.75 | — | — | — |
| Cephaloridine | 1.3 | + | + | — |
| | 1.7 | + | + | — |
| | 2.2 | ++ | ++ | — |
| | 2.9 | ++ | ++ | — |
| | 3.8 | ### | ### | — |
| | 5.0 | ### | ### | — |
| Cephalothin | 3.8 | — | — | — |
| | 5.0 | — | — | — |
| | 6.5 | — | — | — |
| | 9.75 | — | — | — |
| Cefazolin | 3.8 | — | — | — |
| | 5.0 | — | — | — |
| | 6.5 | — | — | — |
| | 9.75 | — | — | — |
| Saline | | — | — | — |

Table 3 Effect of Cephacetrile, Cephaloridine, Cephalothin and Cefazolin on renal functions at 24 hours after a single subcutaneous administration to rats

| Cephalosporin | Dose (g/kg) | D/T* | Proteinuria | Glycosurea |
|---------------|-------------|------|-------------|------------|
| Cephacetrile | 3.8 | 0/5 | — | — |
| | 5.0 | 0/5 | — | — |
| | 6.5 | 0/5 | — | — |
| | 9.75 | 0/5 | — | —~(+) |
| Cephaloridine | 2.2 | 0/5 | —~++ | —~+++ |
| | 2.9 | 0/5 | +~++ | ++~+++ |
| | 3.8 | 0/5 | ++ | ++~+++ |
| | 5.0 | 1/5 | ++~+++ | +~+++ |
| | 6.5 | 2/5 | ++~+++ | +~+++ |
| Cephalothin | 3.8 | 0/5 | — | — |
| | 5.0 | 0/5 | — | — |
| | 6.5 | 0/5 | —~(++) | —~(++) |
| | 9.75 | 2/5 | — | — |
| Cefazolin | 3.8 | 0/5 | — | — |
| | 5.0 | 0/5 | — | — |
| | 6.5 | 1/5 | — | — |
| | 9.75 | 2/5 | — | — |
| Saline | | 0/20 | — | — |

*=Death/Total

とくに変化を認めなかった。ただ CEZ 6.5g/kg 投与群の5例中1例の間質に形質細胞を主体とする限局性細胞浸潤が認められた。

肝：CER 投与マウス (1.3~5.0g/kg) では5.0g/kg 投与群において5例中2例に肝細胞の小葉中心性空泡変性 (脂肪変性) が認められた。その他 CET, CEZ および CEC 投与マウス (3.8~9.75g/kg) では全例とも肝小葉内グリソン氏鞘および胆管に変化を認めなかった。ただ CEC 6.5g/kg 投与マウスの5例中1例に肝小葉内限局性巣状壊死が認められた。

2) ラット

a) 機能検査所見

Cephalosporin 誘導体を皮下注射したラットの尿性状を Table 3 に示した。

CER 2.2g/kg 投与ラットで尿蛋白および尿糖が5例中4例に陽性であった。CER 2.9~6.5g/kg 投与ラットでは全例尿蛋白および尿糖が陽性であると共に投与量に応じてその程度が強くなる傾向がみられた。

CET 6.5g/kg 投与ラット5例中1例に尿蛋白および尿糖が CEC 9.75g/kg 投与ラットの5例中1例が尿糖陽性になったが、その他の動物では全例陰性であった。また尿量はいずれの cephalosporin を投与しても著変を

示さなかった。

血液生化学的測定値はいずれかの薬剤で異常値のみられた測定項目について Table 4 に示した。

CER 2.2~6.5g/kg 投与ラットでは、投与量に応じて総蛋白質および Ca の減少, BUN, creatinine, 総ビリルビン, ALP, LDH および GOT の上昇を示し特に BUN および creatinine の上昇が著明で CER は強い腎障害作用と軽度の肝障害作用を示すことが推察された。

CET 投与ラットでは投与量に応じて総蛋白質および Ca の減少, 総ビリルビン, ALP, LDH, GOT の明らかな上昇が認められ, CET は強い肝障害作用を示すことが推察された。

CEZ 3.8~9.75g/kg 投与ラットでは投与量に関係なく尿酸, 総ビリルビン, ALP, LDH が軽度の異常値を示すものが散見された。

CEC 6.5g/kg および 9.75g/kg 投与ラットで、それぞれ5例中2例に ALP 値の軽度の上昇がみられたのみで、その他の血液生化学的測定値に異常はみられなかった。

b) 病理組織学的所見 (Table 5)

腎：CER 投与ラット (2.2~6.5g/kg) では全群に細尿管上皮における硝子滴変性および細尿管腔内における

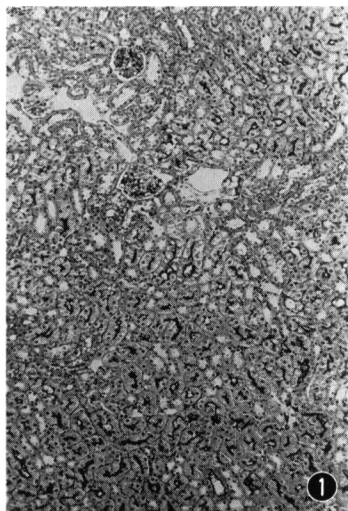


Photo. 1 Mouse kidney, saline treated control. Normal structure. (PAS stain, $\times 148$)

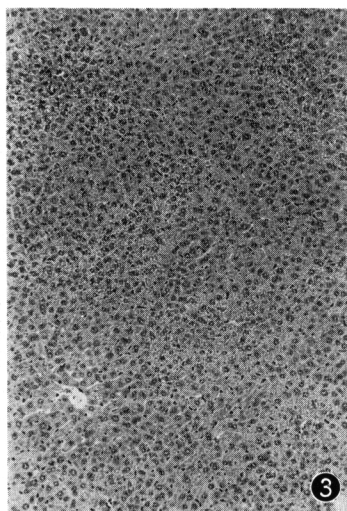


Photo. 3 Mouse liver, treated with CER 2.9g/kg. Normal structure. (H. E. stain, $\times 148$)

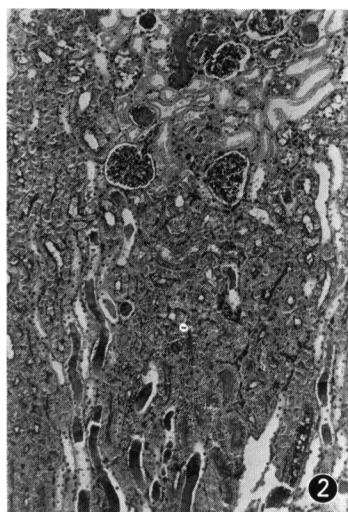


Photo. 2 Mouse kidney, treated with CER 2.9g/kg. Necrosis and marked hyaline droplet degeneration of renal tubules and PAS positive hyaline casts in lumen. (PAS stain, $\times 148$)

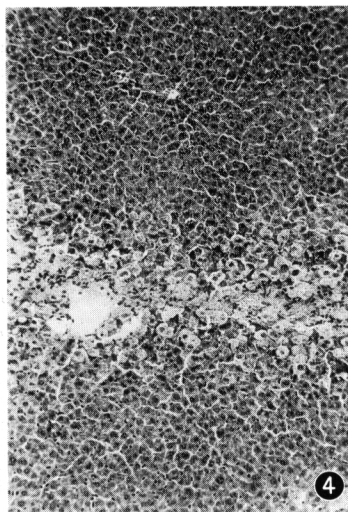
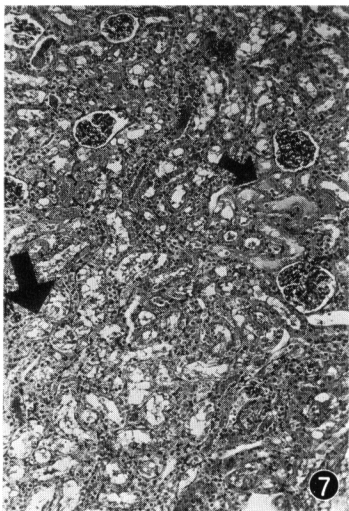
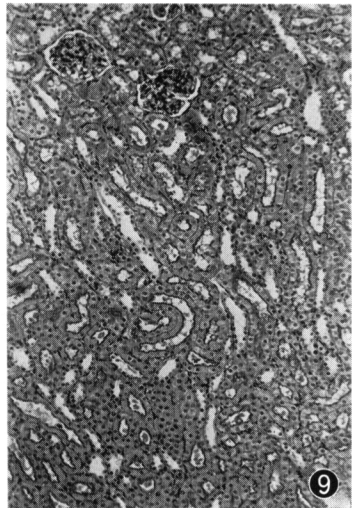
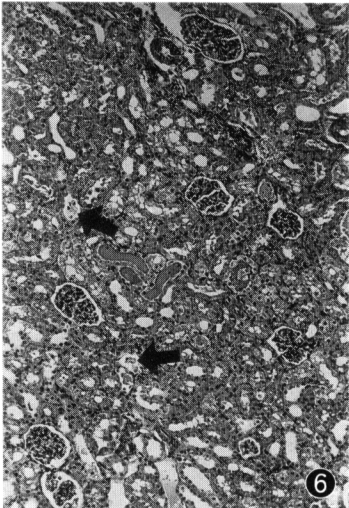
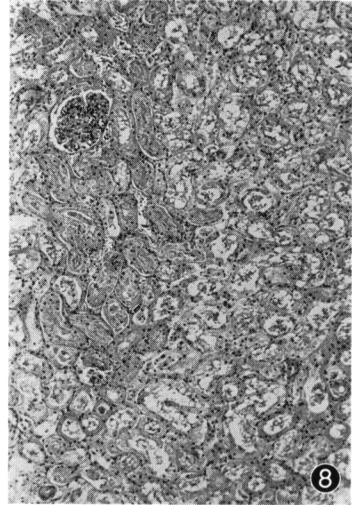
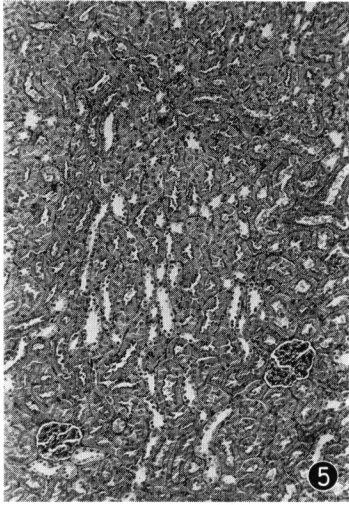


Photo. 4 Mouse liver, treated with CER 5.0g/kg. Swelling and peripheral necrosis of hepatocytes. (H. E. stain, $\times 160$)



- Photo. 5 Rat kidney, saline treated control. Normal structure. (PAS stain, $\times 148$)
- Photo. 6 Rat kidney, treated with CER 5.0g/kg. Hyaline cast in lumen. Desquamation (arrows) of epithelial cells of renal tubules. (PAS stain, $\times 148$)
- Photo. 7 Rat kidney, treated with CER 6.5g/kg. Necrosis (small arrow), vacuolar degeneration (large arrow) and desquamation of epithelial cells of renal tubules. Hyaline cast in lumen. (PAS stain, $\times 148$)
- Photo. 8 Rat kidney, treated with CET 9.75g/kg. Marked necrosis and degeneration of renal tubules. (PAS stain, $\times 148$)
- Photo. 9 Rat kidney, treated with CEZ 5.0g/kg. Normal structure. (PAS stain, $\times 148$)

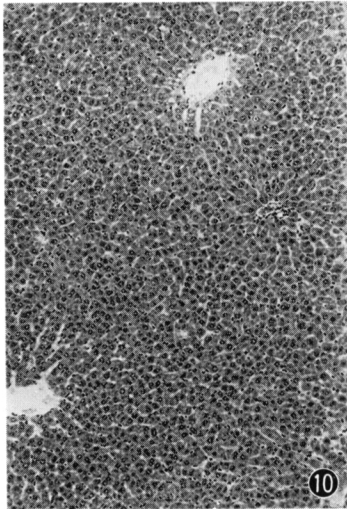


Photo.10 Rat liver, treated with CER 9.75g/kg.
Normal structure. (H. E. stain, $\times 148$)

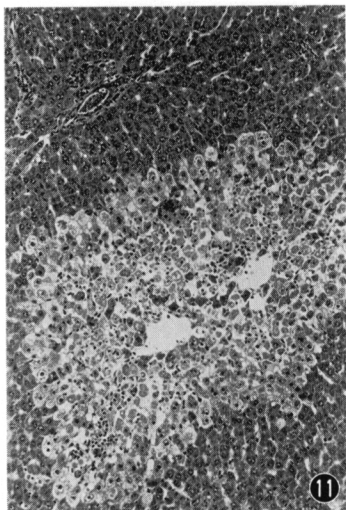


Photo.11 Rat liver, treated with CET 9.75g/kg.
Submassive central necrosis of hepatocytes.
(H. E. stain, $\times 60$)

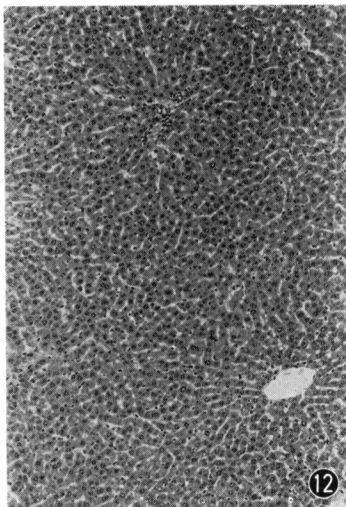
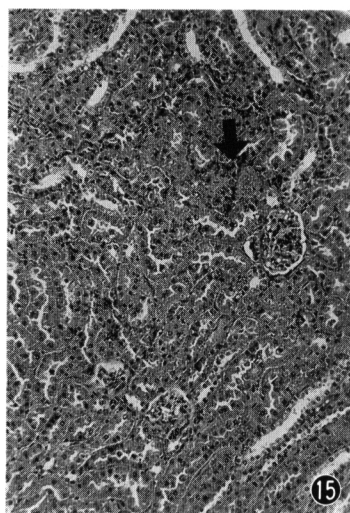
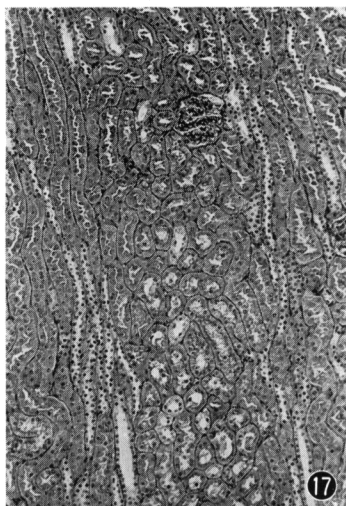
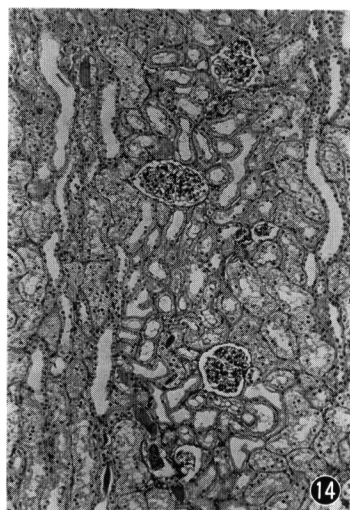
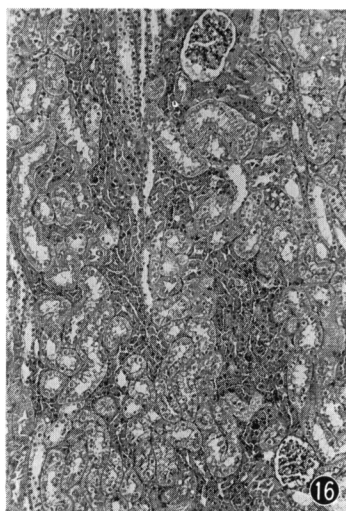
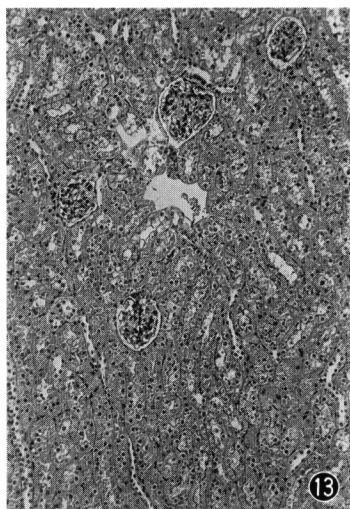


Photo.12 Rat liver, treated with CEZ 5.0g/kg.
Normal structure. (H. E. stain, $\times 148$)



- Photo. 13 Rabbit kidney, saline treated control. Normal structure. (PAS stain, $\times 148$)
- Photo. 14 Rabbit kidney, treated with CER 400 mg/kg. Necrosis, hydropic degeneration and atrophy of epithelial cells of renal tubules. Hyaline casts in lumen. Normal-appearing glomerulus. (PAS stain, $\times 148$)
- Photo. 15 Rabbit kidney, treated with CET 1600 mg/kg. Hyaline droplet degeneration (arrow) of epithelial cells of renal tubules. (PAS stain, $\times 148$)
- Photo. 16 Rabbit kidney, treated with CEZ 1600 mg/kg. Slight necrosis and marked degeneration of epithelial cells of renal tubules. (PAS stain, $\times 148$)
- Photo. 17 Rabbit kidney, treated with CEC 800 mg/kg. Normal structure. (PAS stain, $\times 148$)

Table 4 Effect of Cephacetrile, Cephaloridine, Cephalothin and Cefazolin on biochemical values (mean \pm S.D.) of plasma at 24 hours after a single subcutaneous administration to rats

| Cephalosporin | Dose (g/kg) | Total protein | | Ca | BUN* | Uric acid | Creatinine | Total bilirubin | ALP* | LDH* | GOT* |
|---------------|-------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|------|
| | | mg % | mg % | | | | | | | | |
| Cephacetrile | 3.8 | 5.5 \pm 0.14 | 9.84 \pm 0.25 | 10.9 \pm 1.82 | 1.9 \pm 0.35 | 0.62 \pm 0.04 | 0.2 \pm 0.04 | 269.0 \pm 36.0 | 225.0 \pm 70.8 | 150.0 \pm 9.1 | |
| | 5.0 | 5.54 \pm 0.22 | 9.74 \pm 0.29 | 11.3 \pm 2.49 | 1.82 \pm 0.45 | 0.63 \pm 0.04 | 0.22 \pm 0.06 | 271.0 \pm 30.7 | 274.0 \pm 50.8 | 156.6 \pm 11.2 | |
| | 6.5 | 5.57 \pm 0.2 | 9.64 \pm 0.27 | 10.4 \pm 1.14 | 1.86 \pm 0.55 | 0.66 \pm 0.05 | 0.26 \pm 0.04 | 328.0 \pm 35.3 | 232.2 \pm 35.2 | 166.4 \pm 19.1 | |
| | 9.75 | 5.7 \pm 0.14 | 9.8 \pm 0.19 | 12.1 \pm 3.74 | 1.54 \pm 0.27 | 0.66 \pm 0.04 | 0.25 \pm 0.04 | 316.0 \pm 47.6 | 217.0 \pm 32.1 | 152.2 \pm 17.2 | |
| Cephaloridine | 2.2 | 5.37 \pm 0.43 | 10.12 \pm 0.43 | 28.25 \pm 6.22 | 1.85 \pm 0.37 | 0.7 \pm 0.35 | 0.2 | 300.0 \pm 69.4 | 141.3 \pm 72.2 | 142.8 \pm 17.0 | |
| | 2.9 | 5.23 \pm 0.25 | 10.24 \pm 0.36 | 35.6 \pm 14.05 | 1.72 \pm 0.23 | 1.14 \pm 0.35 | 0.22 \pm 0.03 | 334.0 \pm 32.3 | 123.6 \pm 31.3 | 167.2 \pm 10.4 | |
| | 3.8 | 5.03 \pm 0.47 | 10.2 \pm 0.61 | 56.5 \pm 19.68 | 1.83 \pm 0.15 | 1.47 \pm 0.38 | 0.23 \pm 0.03 | 383.0 \pm 14.4 | 158.3 \pm 96.7 | 200.0 \pm 84.9 | |
| | 5.0 | 4.65 \pm 0.04 | 10.25 \pm 0.54 | 66.25 \pm 22.67 | 1.55 \pm 0.19 | 1.73 \pm 0.39 | 0.24 \pm 0.05 | 287.5 \pm 24.0 | 372.5 \pm 203.8 | 284.3 \pm 82.2 | |
| Cephalothin | 6.5 | 4.5 \pm 0.28 | 9.55 \pm 0.92 | 97.5 \pm 17.68 | 1.6 \pm 0.42 | 3.5 \pm 2.12 | 0.35 \pm 0.07 | 365.0 \pm 49.5 | 445.0 \pm 289.9 | 318.5 \pm 45.5 | |
| | 3.8 | 5.64 \pm 0.13 | 9.86 \pm 0.19 | 11.5 \pm 1.87 | 2.05 \pm 0.52 | 0.64 \pm 0.05 | 0.28 \pm 0.15 | 312.0 \pm 26.0 | 306.0 \pm 91.6 | 145.2 \pm 14.1 | |
| | 5.0 | 5.58 \pm 0.33 | 9.66 \pm 0.34 | 13.4 \pm 3.13 | 2.02 \pm 0.57 | 0.64 \pm 0.05 | 0.28 \pm 0.13 | 343.4 \pm 59.9 | 357.0 \pm 140.4 | 219.0 \pm 107.7 | |
| | 6.5 | 5.15 \pm 0.21 | 8.9 \pm 0.46 | 14.7 \pm 2.59 | 1.67 \pm 0.13 | 0.66 \pm 0.08 | 0.48 \pm 0.25 | 351.0 \pm 69.9 | 573.0 \pm 60.4 | 371.0 \pm 64.8 | |
| Cefazolin | 9.75 | 4.53 \pm 0.4 | 8.1 \pm 0.45 | 23.0 \pm 2.0 | 1.53 \pm 0.12 | 0.7 | 0.43 \pm 0.05 | 333.3 \pm 58.0 | >600.0 | >400.0 | |
| | 3.8 | 5.31 \pm 0.13 | 9.76 \pm 0.31 | 12.8 \pm 1.04 | 2.5 \pm 0.5 | 0.74 \pm 0.05 | 0.23 \pm 0.04 | 339.2 \pm 34.7 | 294.0 \pm 96.5 | 163.4 \pm 9.1 | |
| | 5.0 | 5.32 \pm 0.13 | 9.96 \pm 0.26 | 12.6 \pm 0.82 | 2.14 \pm 0.72 | 0.8 \pm 0.07 | 0.23 \pm 0.04 | 312.4 \pm 64.4 | 296.0 \pm 44.1 | 159.8 \pm 17.4 | |
| | 6.5 | 5.28 \pm 0.16 | 9.8 \pm 0.22 | 13.6 \pm 0.75 | 1.51 \pm 0.36 | 0.88 \pm 0.05 | 0.25 \pm 0.1 | 327.5 \pm 58.4 | 229.3 \pm 13.7 | 167.5 \pm 16.4 | |
| Saline | 9.75 | 4.98 \pm 0.13 | 9.33 \pm 0.29 | 10.7 \pm 0.29 | 1.83 \pm 0.55 | 0.93 \pm 0.12 | 0.27 \pm 0.06 | 279.0 \pm 33.4 | 406.7 \pm 92.9 | 175.0 \pm 5.0 | |
| | | 5.22 \pm 0.22 | 9.89 \pm 0.35 | 13.2 \pm 2.48 | 2.02 \pm 0.48 | 0.59 \pm 0.06 | 0.19 \pm 0.03 | 246.5 \pm 39.6 | 243.6 \pm 45.0 | 143.2 \pm 13.0 | |

* = BUN...Blood urea nitrogen

ALP...Alkaline phosphatase

LDH...Lactic acid dehydrogenase

GOT...Glutamic oxalacetic transaminase

Table 5 Histopathological changes of kidney and liver at 24 hours after a single subcutaneous administration with Cephacetrile, Cephaloridine, Cephalothin and Cefazolin to rats

| Cephalosporin | Dose (g/kg) | Kidney | | Liver |
|---------------|-------------|----------------------------------|---|--|
| | | Hyaline cast or hyaline droplets | Pyknosis or necrosis in epithelial cells of tubules | Clearing, swelling and pyknosis of hepatocytes in centrolobular area |
| Cephacetrile | 3.8 | — | — | — |
| | 5.0 | — | — | — |
| | 6.5 | — | — | — |
| | 9.75 | — | — | — |
| Cephaloridine | 2.2 | —~+ | —~+ | — |
| | 2.9 | —~+ | —~+ | — |
| | 3.8 | + | +~++ | — |
| | 5.0 | + | +~++ | — |
| | 6.5 | + | ++~## | — |
| Cephalothin | 3.8 | — | — | — |
| | 5.0 | — | — | — |
| | 6.5 | —~+ | — | —~++ |
| | 9.75 | —~++ | —~++ | +~## |
| Cefazolin | 3.8 | — | — | — |
| | 5.0 | — | — | — |
| | 6.5 | — | — | — |
| | 9.75 | — | — | — |
| Saline | | — | — | — |

Table 6 Effect of Cephacetrile, Cephaloridine, Cephalothin and Cefazolin on biochemical values (mean \pm S.D.) of plasma at 24 hours after a single intravenous administration to rabbits

| Cephalosporin | Dose (mg/kg) | Number of animal | Ca | Total cholesterol | BUN* | Creatinine | LDH* | GOT* |
|---------------|--------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | | | mg % | mg % | mg % | mg % | mU/ml | mU/ml |
| Cephacetrile | 200 | 5 | 13.78 \pm 0.58 | 61.8 \pm 13.7 | 19.4 \pm 4.1 | 1.2 \pm 0.29 | 114.4 \pm 31.5 | 48.2 \pm 6.1 |
| | 400 | 4 | 13.75 \pm 0.52 | 58.5 \pm 19.1 | 22.5 \pm 4.4 | 1.45 \pm 0.55 | 135.0 \pm 64.2 | 53.8 \pm 13.6 |
| | 800 | 4 | 13.65 \pm 0.34 | 59.3 \pm 11.8 | 16.8 \pm 1.7 | 1.38 \pm 0.39 | 223.8 \pm 155.9 | 77.5 \pm 32.1 |
| | 1600 | 3 | 12.87 \pm 0.85 | 55.7 \pm 10.0 | 18.2 \pm 3.6 | 1.33 \pm 0.42 | 143.3 \pm 92.2 | 71.3 \pm 29.8 |
| Cephaloridine | 50 | 4 | 13.0 \pm 0.54 | 58.8 \pm 19.3 | 19.1 \pm 3.3 | 1.43 \pm 0.13 | 100.5 \pm 38.5 | 57.5 \pm 6.8 |
| | 100 | 4 | 14.15 \pm 0.62 | 56.8 \pm 25.9 | 23.6 \pm 8.8 | 1.25 \pm 0.17 | 99.8 \pm 4.1 | 91.3 \pm 56.9 |
| | 200 | 4 | 12.6 \pm 0.56 | 78.8 \pm 32.5 | 54.3 \pm 25.7 | 2.35 \pm 0.77 | 127.0 \pm 52.6 | 87.5 \pm 36.9 |
| | 400 | 4 | 12.18 \pm 1.3 | 68.3 \pm 18.8 | 57.8 \pm 8.1 | 2.73 \pm 0.71 | 115.5 \pm 24.2 | 80.0 \pm 43.4 |
| Cephalothin | 200 | 3 | 13.03 \pm 0.25 | 79.7 \pm 19.6 | 25.0 \pm 3.5 | 1.67 \pm 0.06 | 119.7 \pm 60.6 | 47.3 \pm 15.0 |
| | 400 | 4 | 13.5 \pm 0.87 | 71.3 \pm 16.7 | 25.3 \pm 5.4 | 1.5 \pm 0.17 | 131.7 \pm 14.4 | 74.3 \pm 1.5 |
| | 800 | 4 | 12.9 \pm 0.73 | 68.8 \pm 12.9 | 23.6 \pm 2.1 | 1.2 \pm 0.29 | 162.8 \pm 50.1 | 86.0 \pm 31.8 |
| | 1600 | 3 | 13.9 \pm 0.36 | 80.0 \pm 23.8 | 23.4 \pm 4.3 | 1.45 \pm 0.17 | 169.0 \pm 52.1 | 70.0 \pm 11.5 |
| Cefazolin | 200 | 3 | 10.8 \pm 0.72 | 71.0 \pm 5.6 | 20.5 \pm 5.6 | 1.1 \pm 0.1 | 318.3 \pm 155.3 | 91.3 \pm 3.2 |
| | 400 | 3 | 11.0 \pm 1.57 | 90.0 \pm 13.2 | 52.0 \pm 22.5 | 2.38 \pm 0.97 | 199.7 \pm 225.8 | 80.7 \pm 66.5 |
| | 800 | 4 | 10.78 \pm 0.9 | 70.8 \pm 5.1 | 34.8 \pm 12.0 | 1.88 \pm 0.55 | 134.0 \pm 79.5 | 83.8 \pm 50.8 |
| | 1600 | 2 | 10.9 \pm 0.52 | 105.7 \pm 51.4 | 43.5 \pm 12.4 | 2.1 \pm 0.26 | 141.7 \pm 51.1 | 100.0 \pm 2.0 |
| Saline | | 46 | 13.98 \pm 0.84 | 58.7 \pm 14.2 | 20.2 \pm 4.0 | 1.2 \pm 0.26 | 92.9 \pm 32.7 | 52.8 \pm 18.7 |

* = BUN...Blood urea nitrogen

LDH...Lactic acid dehydrogenase

GOT...Glutamic oxalacetic transaminase

硝子円柱の出現が認められた。細尿管上皮の壊死は2.2 g/kg 投与群で5例中1例に発現し、投与薬剤に対応して病変の重篤化が認められた。しかし集合管、糸球体および間質には、いずれの動物でもとくに変化は認められなかった。

CET 6.5g/kg 投与ラットで5例中1例、9.75g/kg 投与ラットで5例中2例に細尿管上皮における硝子滴変性および細尿管腔における硝子円柱の出現が認められたが他例ではとくに変化を認めなかった。

CEZ および CEC 投与ラット (3.8~9.75g/kg) では全例ともとくに変化は認められなかった。

肝:CET 投与ラット (5.0および6.5g/kg) でそれぞれ5例中3例、9.75g/kg 投与ラットでは全例に肝小葉中心性の肝細胞の腫大、淡明化ならびに壊死が発現し、5例中1例に肝細胞壊死を伴った膿瘍形成が認められた。

CER, CEZ および CEC 投与ラット(3.8~9.75g/kg) ではとくに変化は認められなかった。

3) ウサギ

a) 機能検査所見

Cephalosporin 誘導体の静脈内注射24時間後の血液生化学的測定値を Table 6 に示した。

CER 400mg/kg 投与ウサギで Ca は4例中2例で正常値以下まで明らかに減少した。BUN, creatinine は投与量に応じて明らかに上昇した。総コレステロール, GOT には一定の傾向はみられないが、前者は 200mg/kg 投与ウサギの4例中2例が、後者は 100, 200および400mg/kg 投与ウサギで、それぞれ4例中1例が正常値以上に上昇した。

CET 800mg/kg 投与ウサギの4例中1例に GOT の、1600mg/kg 投与ウサギの4例中1例に総コレステロールの上昇が認められたが、その他の測定値は200~1600mg/kg 投与ウサギでは一定の傾向はみられず、かつその変動も正常値の範囲内であった。

CEZ 投与ウサギの Ca は200mg/kg 以上の投与量では明らかに減少し、BUN は400mg/kg 投与ウサギで3例中3例、800mg/kg 投与ウサギでは4例中3例、1600mg/kg 投与ウサギでは2例中2例で、また creatinine は400mg および 800mg/kg 投与ウサギではそれぞれ1例が、1600mg/kg 投与ウサギでは全例が異常値を示した。また GOTが異常値を示すものが各投与群で散見されたが一定の傾向を示さなかった。

CEC 400mg/kg 投与ウサギの4例中1例が creatinine の、800mg/kg 投与ウサギの4例中1例が LDH および

Table 7 Histopathological changes of kidney and liver at 24 hours after a single intravenous administration with Cephacetrile, Cephaloridine, Cephalothin and Cefazolin to rabbits

| Cephalosporin | Dose (mg/kg) | Kidney | | Liver |
|---------------|--------------|----------------------------------|---|--|
| | | Hyaline cast or hyaline droplets | Pyknosis or necrosis in epithelial cells of tubules | Clearing, swelling and pyknosis of hepatocytes in centrolobular area |
| Cephacetrile | 200 | - | - | - |
| | 400 | - | - | - |
| | 800 | - | - | - |
| | 1600 | - | - | - |
| Cephaloridine | 50 | - | --~+ | - |
| | 100 | --~+ | --~+ | - |
| | 200 | --~+ | +~++ | - |
| | 400 | + | ++ | - |
| Cephalothin | 200 | - | - | - |
| | 400 | - | - | - |
| | 800 | - | - | - |
| | 1600 | - | --~+ | - |
| Cefazolin | 200 | - | --~+ | - |
| | 400 | - | + | - |
| | 800 | --~+ | --~++ | - |
| | 1600 | - | + | - |
| Saline | | - | - | - |

GOT のわずかな上昇を示した他は 200~1600 mg/kg 投与ウサギにおいて異常値はみられず、いずれも正常値の範囲内の変動に止まった。

b) 病理組織学的所見 (Table 7)

腎: CER 50 および 100 mg/kg 投与ウサギでそれぞれ 4 例中 2 例に細尿管上皮細胞の軽度の核濃縮, 細胞質の好酸性化が認められ, 100 mg/kg 投与ウサギの 4 例中 1 例に細尿管腔における硝子円柱の栓塞が認められた。また 4 例中 1 例の間質に形質細胞を主体とする炎症細胞の限局性浸潤が認められた。200 および 400 mg/kg 投与ウサギでは全例に軽度の細尿管上皮細胞の好酸性化, 核濃縮に加えて, 硝子滴の出現, 上皮細胞の壊死および細尿管腔内における硝子円柱の栓塞が認められ, 病変は投与薬剤量に対応して重篤となった。集合管, 糸球体には全例においてとくに変化を認めなかった。

CET 1600 mg/kg 投与ウサギの 4 例中 2 例に細尿管上皮細胞における軽度の好酸性化核濃縮が認められたが, その他の CET 投与ウサギではとくに変化は認められなかった。

CEZ 200 および 400 mg/kg 投与ウサギでそれぞれ 3 例中 2 例, 800 mg/kg 投与ウサギで 4 例中 3 例, 1600 mg/kg 投与ウサギで 2 例中 2 例に細尿管上皮細胞の軽度の細胞質の好酸性化核濃縮像が認められ, 800 mg/kg 投与ウサギの 4 例中 1 例には細尿管上皮における硝子滴, および細尿管腔内に硝子円柱の栓塞が認められた。また, 400 mg/kg 投与ウサギの 3 例中 1 例の間質に形質細胞を主体とする炎症細胞の限局性浸潤が認められた。その他の CEZ 投与ウサギでは変化を認めなかった。

CEC 1600 mg/kg 投与ウサギの 3 例中 1 例の間質に, かなり密な形質細胞を主体とする慢性炎症性細胞の限局性浸潤が認められたが, その他の CEC 投与ウサギでは変化を認めなかった。

肝: CET 1600 mg/kg 投与ウサギの 4 例中 1 例に厚い線維性結合織に囲繞された Xantomatous nodule が肝小葉内に限局性に認められた。

CEZ 200 mg/kg 投与ウサギで肝小葉内に単核円形細胞を主体とした炎症性細胞浸潤が限局性に認められた。

CER および CEC 投与ウサギでは全例ともとくに変化が認められなかった。

総 括

CER の腎障害作用については WELLES *et al.*⁴⁾ および ATKINSON *et al.*⁵⁾ により報告されて以来, 多数の報告がある。ATKINSON *et al.*⁵⁾ はマウスでは雄より雌が, ラットでは雌より雄がより CER の腎障害作用に感受性が高く, ウサギでは雌雄による感受性の差は明ら

かでなく, ウサギ雄, マウス雌, ラット雄の順に感受性が高いとしている。著者らの成績では, ウサギ雄, ラット雄, マウス雌の順に強い感受性を示した。

CER による腎障害の病理組織像は, いずれの動物種においても細尿管上皮における硝子滴変性ならびに上皮細胞の壊死, 細尿管腔内における硝子円柱の出現などで, 集合管, 糸球体および間質にはとくに変化を認めず, これまでの報告とよく一致した。CER の腎障害作用の発現機序は明確にされていないが, CER と同じ 7 位側鎖をもつ CET では, いずれの動物種でも腎障害作用を示さないで CHILD and DODDS¹⁴⁾ の述べているように CER の腎障害作用は 3 位の pyridinyl nitrogen と 4 位の COOH の相互作用に関連するのかもしれない。

ラットで CET は著明な, CER は軽度の肝障害作用を示した。これら肝障害の病理組織学的所見は肝小葉中心性の肝細胞の腫大, 淡明化および壊死で, 両化合物の肝障害作用は 7 位側鎖 (thienyl acetamido) に関連するのかも知れない。

CEZ はマウスでは大量を皮下投与しても腎障害作用を示さなかったが, ラットでは投与量と明確な対応はみられないが uric acid, total bilirubin, ALP, LDH, などに異常値が散見された。しかしこれら動物の病理組織学的検索ではとくに異常所見はみられなかった。またウサギでは投与量に応じて Ca の減少, BUN, creatinine の上昇がみられた。また GOT は投与量とは明確な対応はみられなかったが異常値を示すものが散在した。病理組織学的にはほぼ投与量と比例して腎障害像の発生頻度の増加および病像の重篤化がみられた。CEZ の腎障害作用は渡辺ら⁹⁾, 上田ら¹⁰⁾, SILVERBLATTら¹¹⁾ によっても報告されており, CEZ は軽度の腎障害作用を有するものと思われる。一方 CEC 投与動物では高投与量を投与したラットで ALP 値の軽度の上昇が少数例に認められ, 800 mg/kg を静脈内投与したウサギの 4 例中 1 例に軽度の LDH, GOT 値の上昇を認めた以外は機能検査においても病理組織学的検査においても, 腎および肝障害を示唆する所見は認められず本物質は今回用いた cephalosporin 誘導体中最も低毒性であるように思われる。なお, 限局性細胞浸潤がマウスでは CEZ 6.5 g/kg 群の 1 例の腎, ウサギでは CEZ 200 mg/kg 投与群の 1 例の肝, 400 mg/kg 投与群の 1 例の腎, CEC 1600 mg/kg 投与群の 1 例の腎に, 限局性巣状壊死が CEC 6.5 g/kg 投与マウスの 1 例の肝に, また限局性 Xantomatous nodule が CET 1600 mg/kg 投与ウサギの 1 例の肝に認められたが, いずれも同一群の他例に認められないこと, および投与薬剤量との対応がないことから薬剤とは無関係と思われる。

結 語

CER, CET, CEZ および CEC の腎および肝障害作用について、マウス、ラット、ウサギを用いて比較検討した。CER はマウス、ラット、ウサギに、CEZ はウサギに腎障害作用を示したが CET, CEC はマウス、ラット、ウサギに腎障害作用を示さなかった。更に CER は軽度の、CET は強度の肝障害作用をラットで示した。CEZ 投与ラットでは種々な血液生化学的測定値に異常値を示すものが散見されたが、投与量とは明確な関連はみられなかった。CEC は高投与量を投与したラットで ALP の軽度の上昇を示した以外はマウス、ラット、ウサギで明らかな腎および肝障害作用を示さなかった。

文 献

- 1) LEE, C. C.; E. B. HERR, Jr. & R. C. ANDERSON: Pharmacological and toxicological studies on Cephalothin. Clin. med. 70 : 1123~1138, 1963
- 2) PERKINS, R. L.; M. A. APICELLA, I. S. LEE, F. E. CUPPAGE & S. SASLAW : Cephaloridine and Cephalothin : Comparative studies of potential nephrotoxicity. J. Lab. Clin. Med. 71 : 75~84, 1968
- 3) STEWART, G. T. & R. J. HOLT : Laboratory and clinical results with Cephaloridine. Lancet II : 1305~1309, 1964
- 4) WELLES, J. S.; W. R. GIBSON, P. N. HARRIS, R. M. SMALL & R. C. ANDERSON : Toxicity, distribution and excretion of Cephaloridine in laboratory animals. Antimicrob. Agents & Chemother. —1965 : 863~869, 1966
- 5) ATKINSON, R. M.; J. P. CURRIE, B. DAVIS, D. A. H. PRATT, H. M. SHARPE & E. G. TOMICK : Acute toxicity of Cephaloridine, an antibiotic derived from cephalosporin C. Toxi. App. Pharm. 8 : 398~406, 1966
- 6) COHEN, P. G.; M. J. ROMANSKY & A. C. JOHNSON : Laboratory and clinical evaluation of Cephaloridine in 78 patients. Antimicrob. Agents & Chemother. —1965 : 894~900, 1966
- 7) HOLLOWAY, W. J. & E. G. SCOTT : Clinical experience with Cephaloridine. Antimicrob. Agents & Chemother. —1965 : 915~921, 1966
- 8) KISLAK, J. W.; B. W. STEINHAEUER & M. FINLAND : Cephaloridine, Activity *in vitro* and absorption and urinary excretion in normal young men. Am. J. Med. Sci. 251 : 433~448, 1966
- 9) 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之 : Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 18 : 528~542, 1970
- 10) 上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 斎藤 篤, 野田 一雄, 小林千鶴子, 大森雅久 : Cefazolin に関する研究。Chemotherapy 18 : 564~570, 1970
- 11) SILVERBLATT, F.; W. O. HARRISON & M. TURCK : Nephrotoxicity of Cefazolin antibiotics in experimental animals. J. Infect. Dis. 128 : 367~372, 1973
- 12) KRADOLFER, F.; W. SACKMANN, O. ZÁK, H. BRUNNER, R. HESS, E. A. KNOPKA & J. GELZER : CIBA 36, 278-Ba : Chemotherapy and toxicology in laboratory animals. Antimicrob. Agents & Chemother. —1970 : 150~155, 1971
- 13) 織田 茂, 岩畑佐栄美 : ラットの血液一般検査および生化学検査の検討。武田研究所報 32 : 213~230, 1973
- 14) CHILD, K. J. & M. G. DODDS : Nephron transport and renal tubular effects of Cephaloridine in animals. Br. J. Pharmac. Chemother. 30 : 354~370, 1967

NEPHRO-AND HEPATO-TOXICITY OF CEPHACETRILE COMPARED WITH THOSE OF OTHER CEPHALOSPORINS

KANJI TSUCHIYA, NORIKO TANAKA, HIROAKI KURASHINA and SHIGERU ORITA
Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan

No nephro-and hepato-toxicity of Cephacetrile (CEC) in mice, rats and rabbits has been confirmed. Cephaloridine (CER) has a strong nephro-toxicity in the experimental animals and a nephro-toxicity of Cefazolin (CEZ) was observed in rabbits. The hepato-toxicity of CER and Cephalothin (CET) in rats were observed.