

Ceftazole のウサギ腎臓に対する影響，とくに Cefazolin との 比較検討を中心に

二木 力夫・柿本 守夫・宇佐美 正義
鈴木 繁生・高垣 善男
中外製薬株式会社総合研究所

Ceftazole sodium (CTZ) は Cefazolin sodium (CEZ) 類縁化合物として新しく開発された Cephalosporin C 系の抗生物質である。

CEZ は臨床的に広く使用されており，腎毒性副作用を伴うことの少ない抗生物質であるが，その大半は腎尿管ないしは糸球体から排泄されると言われている。CTZ に関しても血中における半減期は他の Cephalosporin C 系抗生物質に比較して短く，腎から速やかに排泄されることが認められている¹⁾²⁾³⁾。したがって，とくに大量投与の場合には腎内の CTZ は他の抗生物質に比べて一時的に高濃度に達することが予想されるので，すでに腎機能の低下している患者または長期大量投与の場合などには腎毒性を考慮する必要がある。

我々は，ウサギを用いて CTZ の腎機能ならびに腎器質におよぼす影響について CEZ と詳細に比較検討するために 1 回投与による場合と連続投与による場合について実験を行ない，次に述べるような所見をえた。

実験方法

1. 1 回投与による実験

体重 2.2~3.3 kg の自家産白色在来種の健康な雄性ウサギを，CTZ 125 mg/kg, 250 mg/kg, 500 mg/kg, 1,000 mg/kg ならびに CEZ 500 mg/kg, 1,000 mg/kg の 6 群に分け各群 5 匹として，上記の用量を 1 回耳静脈内に投与した。投与前後にそれぞれ下記の測定ならびに観察を実施した。

- 1) パラアミノ馬尿酸 (PAH) および内因性 creatinine による腎 clearance の測定
- 2) BUN の測定
- 3) 血漿 creatinine の測定
- 4) 尿蛋白，尿糖の測定
- 5) PSP 排泄試験
- 6) 腎の重量測定，肉眼的ならびに病理組織学的観察

2. 連続投与による実験

- 1) 1 日 2 回の 7 日間連続投与実験

体重 2.3~2.8 kg の健康な雄性ウサギを 1 群 3 匹として CTZ および CEZ をそれぞれ 64 mg/kg および 125 mg/kg，対照として生理食塩液を 0.5 ml/kg ずつ，毎日午前 10 時および午後 4 時の 2 回，連続 7 日間にわたり耳静脈内に投与した。投与前および投与後にそれぞれ，1 回投与実験の場合と同様に次の測定と観察を実施した。

- (1) 体重測定
- (2) 自然排尿による尿量/日の測定
- (3) 内因性 creatinine による腎 clearance の測定
- (4) BUN の測定
- (5) 血漿 creatinine の測定
- (6) PSP 排泄試験
- (7) 腎重量の測定と肉眼的ならびに病理組織学的観察

2) 1 日 1 回の 21 日間連続投与実験

体重 2.5~3.6 kg の健康な雄性ウサギを 39 匹用い，実験は 50 mg/kg, 100 mg/kg ならびに 200 mg/kg の 3 段階の投与量で実施した。それぞれの投与量に対して対照群，CTZ, CEZ 投与群の 3 群を設け 50 mg/kg と 200 mg/kg 投与には各群 5 匹，100 mg/kg 投与には 3 匹ずつ用いて 21 日間連続静脈内に投与した。投与前後に下記の測定ならびに観察を行なった。

- (1) 体重測定
- (2) 尿量測定
- (3) 摂水量測定
- (4) 摂餌量測定
- (5) BUN の測定
- (6) 血漿 creatinine の測定
- (7) PSP 排泄試験 (50 mg/kg, 100 mg/kg 投与群)
- (8) 腎重量の測定と肉眼的ならびに病理組織学的観察

Table 1 Renal function of rabbits before and after a single intravenous administration of CTZ or CEZ

Drug	Dose (mg/kg)	Rabbit No.	Urine volume (ml/min.)		GFR (ml/min.)		RPF (ml/min.)		PSP excretion (%)		PAH (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Urinary protein			Urinary glucose				
			Before	3days	Before	3days	Before	3days	Before	3days	Before	3days	Before	3days	Before	3days	Before	1	2	3days	Before	1	2	3days
CTZ	125	1	0.197	0.233	6.08	7.79	36.5	37.9	88.0	79.7	1.55	1.47	22.3	20.8	0.83	1.43	±	±	±	±	-	-	-	-
		2	0.138	0.328	7.72	7.24	42.3	51.7	89.5	74.8	1.56	1.61	24.0	26.2	0.98	1.25	-	±	±	±	-	-	-	-
		3	0.308	0.155	5.99	4.64	34.9	38.8	63.0	83.4	1.31	1.81	21.3	23.4	1.17	1.46	-	±	±	±	-	-	-	-
		4	0.213	0.174	6.71	6.73	37.4	41.0	90.5	78.6	1.62	1.73	23.2	25.5	1.40	1.35	±	-	-	-	±	-	-	-
		5	0.109	0.200	7.02	8.33	56.7	50.3	80.0	85.0	1.55	1.82	21.9	19.8	1.08	1.36	-	-	-	-	±	-	-	-
	250	6	0.357	0.183	7.57	8.78	44.6	35.9	89.0	61.2	1.55	1.90	21.2	25.7	1.42	0.94	+	±	±	±	-	-	-	-
		7	0.116	0.233	5.02	6.00	29.9	37.4	88.0	77.3	1.72	1.74	25.9	20.4	1.47	1.51	+	±	±	±	-	-	-	-
		8	0.107	0.159	5.07	4.19	34.5	35.3	74.0	80.4	1.70	1.90	19.9	18.1	1.23	1.35	±	-	-	-	±	-	-	-
		9	0.198	0.204	6.84	7.07	53.2	41.2	69.5	78.0	1.57	1.60	23.6	25.0	0.98	1.43	-	±	-	-	±	-	-	-
		10	0.094	0.172	8.56	7.12	42.7	50.8	74.5	81.1	1.84	1.79	23.5	22.9	1.37	1.20	-	±	±	±	-	-	-	-
	500	11	0.085	0.453	6.61	3.13	38.9	19.3	81.0	61.2	1.51	2.56	25.0	38.4	2.21	1.27	+	+	+	+	-	-	-	±
		12	0.288	0.379	8.67	6.20	62.6	42.4	90.0	72.8	1.61	2.07	23.5	30.0	0.89	1.99	±	±	±	±	-	-	-	-
		13	0.108	0.291	7.44	6.70	57.6	33.3	79.5	78.8	1.43	1.61	19.5	23.3	1.09	1.69	-	±	±	±	-	-	-	-
		14	0.215	0.132	7.31	5.85	45.3	38.6	75.5	83.7	1.56	1.75	24.0	27.8	1.45	1.32	±	±	±	±	-	-	-	-
		15	0.153	0.161	5.24	4.97	37.4	41.7	86.0	82.0	1.37	1.64	21.3	25.7	1.44	1.80	±	-	-	-	±	-	-	-
1000	16	0.156	0.165	9.03	1.53	55.6	8.0	91.5	19.9	1.33	3.59	22.0	>117.5	0.98	4.02	±	+	+	+	-	-	-	+	
	17	0.135	0.282	7.33	2.22	34.0	13.3	80.0	15.3	1.48	3.20	23.9	65.1	0.97	2.39	+	+	+	+	-	-	-	+	
	18	0.105	0.216	5.94	3.68	51.6	10.2	79.0	37.8	1.52	3.52	23.6	57.1	1.34	2.15	±	±	±	±	-	-	-	+	
	19	0.272	0.291	6.63	2.24	38.9	16.1	71.0	20.4	1.77	3.26	26.2	67.2	1.91	2.83	±	±	±	±	-	-	-	+	
	20	0.305	0.183	6.91	1.70	47.7	9.5	88.5	50.0	1.56	3.53	19.8	76.8	1.10	3.05	-	+	+	±	-	-	-	+	
CEZ	500	21	0.222	0.538	6.87	5.19	46.7	27.4	84.0	75.8	1.63	2.03	21.0	31.6	1.66	1.88	+	+	+	+	-	-	-	±
		22	0.164	0.408	6.79	4.98	42.8	37.7	78.0	71.4	1.70	1.49	24.4	16.7	1.14	1.24	-	+	+	+	-	-	-	-
		23	0.097	0.051	5.75	3.12	37.6	25.4	91.0	75.5	1.82	2.33	24.8	29.7	1.00	1.85	±	+	+	±	-	-	-	-
		24	0.179	0.113	7.82	6.63	53.5	48.3	68.5	84.0	1.58	1.90	26.1	25.3	0.91	1.34	±	±	±	±	-	-	-	-
		25	0.204	0.233	5.79	6.07	49.7	45.6	77.5	66.0	1.47	1.82	22.0	24.5	0.88	1.88	±	-	-	-	±	-	-	-
	1000	26	0.092	0.309	8.96	1.77	54.3	8.5	82.5	68.0	1.16	3.64	21.8	>117.5	0.96	3.85	±	+	+	+	-	-	-	+
		27	0.129	0.133	9.24	2.75	25.3	14.2	83.5	31.0	1.20	2.76	20.0	72.5	0.88	2.68	±	+	+	+	-	-	-	+
		28	0.067	0.146	5.92	1.87	34.4	8.0	92.0	25.8	1.96	4.04	19.1	>117.5	1.07	3.36	-	+	+	+	-	-	-	+
		29	0.261	0.255	7.74	2.05	38.8	15.2	75.0	17.0	1.78	3.30	23.9	44.8	0.87	3.66	±	+	+	+	-	-	-	+
		30	0.317	0.198	6.11	3.14	47.4	17.1	80.0	29.5	1.70	3.25	26.5	59.1	1.45	2.49	±	+	+	+	-	-	-	+

なお、すべての実験を通じ、薬物は使用時に注射用滅菌蒸留水で25%濃度に溶解して用いた。

使用したウサギは恒温(24±2°C)、恒湿(55±5%)の飼育室内で、別個金網ケージ内に収容し、固型飼料(オリエンタル RC-4)と水を自由に摂取させた。

3. 測定方法

1) 腎 clearance test

ネラトンカテーテルを用いて採尿した後、ウサギを無麻酔下で背位に保定した。ついで100 mg/dlのPAH生理食塩溶液を50 ml/min.の速度で、耳静脈に挿入したポリエチレンチューブを介して持続注入した。PAHの血中濃度は持続注入開始して約20分後で一定となるので、その後clearance testを行なった。すなわち、clearance時間を60分間と規定し、強制採尿によって膀胱を空にした後の60分間に生成された尿をできるだけ採取した。またclearance時間の0分と60分後に反対側の耳静脈から、ヘパリン処理した注射筒を使用して採血し、遠心によって血漿を分離した。

採取した尿および血漿を1組として、それぞれのPAHおよび内因性creatinine濃度と尿量から腎血漿流量(RPF)および糸球体濾過量(GFR)を算出し、clearance値とした。なお、計算にあたり血漿中濃度としてそれぞれclearance時間0分と60分後の2点の平均値を用いた。

尿中および血漿中PAHの測定はBRATTON-MARSHALL法を用いて行なった。すなわち、血漿0.5 mlに水3.5 mlを加え、15%トリクロル酢酸1.0 ml加えた後遠心して除蛋白し、上澄2.5 mlに2N-塩酸0.5 ml、0.2%亜硝酸ナトリウム液0.25 mlをそれぞれ加えてジアゾ化し、25%尿素液0.5 ml加えて過剰の亜硝酸を除去した後、0.2%津田試薬(1-(β-diethylamino-ethyl-amino)-naphthalin)を0.25 ml加えて発色させ、波長570 mμで比色定量した。

creatinine測定は、Folin-Wu法に基づいた測定用試薬(クレアチニンテストワコー, 277-10501)を使用した。すなわち、血漿0.5 mlに除蛋白液3.0 mlを加え、遠心によって除蛋白し、上澄2.0 mlにピクリン酸試液1.0 mlおよび0.75 N水酸化ナトリウム溶液1.0 mlを加えて発色させ、波長480 mμで比色定量した。

2) PSP 排泄試験

ウサギを強制排尿させて膀胱を空にした後に、水50 ml/匹を負荷した。ついでPSP 0.6 mg/匹を耳静脈内に投与して60分間尿をできるだけ正確に採取した。

採取した尿に10%水酸化ナトリウム溶液を数滴加えて発色させ、液量が100 mlとなるように水を加えた

後、波長545 mμで比色定量した。

3) BUN

ウレアーゼインドフェノール法によって測定した。

4) 尿蛋白, 尿糖

1回静脈内投与試験の場合はネラトンカテーテルを用いて採取した尿で、連続投与試験の場合は自然排尿の1日尿で、それぞれラプスティックス(マイルス・三共)を使用して測定した。すなわち、尿中糖量は-:陰性, ±:0.25%以下, +:0.25%~0.49%, 卅:0.5%以上含有, 尿中蛋白量は、-:陰性, ±:アルブミン含有5~25 mg/dl, +:30 mg/dl, 卅:100 mg/dl, 卍:300 mg/dl, 卌:1,000 mg/dl以上含有とする試薬添付の判定基準にしたがった。

5) 腎の病理学的観察

ネブタール麻酔下で放血屠殺し腎臓について肉眼的観察、重量測定を行なった後10%ホルマリンとブアン液で固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色、MASSON染色を施し、病理組織学的に検索した。

実験結果

1. 1回静脈内投与による影響

CTZおよびCEZを1回耳静脈内に投与して、各薬剤の腎におよぼす影響について比較検討した。

得られた結果をTable 1, 2およびFig. 1~3に示す。

CTZの125 mg/kg投与量では投与前と投与後のGFR, RPF, PSP排泄率, PAH, BUN, creatinine, および尿検査にほとんど差異はみられなかった。

500 mg/kg投与量では両薬物とも5例中1~2例に各機能検査値の異常がみられ、機能低下を思わせる成績が得られたがいずれも軽度であった。

いっぽう1,000 mg/kg投与量では、多少個体間に程度の差はみられたが、全例が腎機能の著明な低下を来たした。

病理解剖学的にはTable 2に示すように、CTZの125~250 mg/kg投与量では著変はみられなかったが、CTZおよびCEZの500 mg/kg投与量では、5例中1例ずつにそれぞれ皮質の軽度の灰白色ないしは退色ならびに若干の肥大がみられた。1,000 mg/kg投与量ではほとんどの例が肥大、重量増加、皮質の灰白色化、皮質表面の顆粒状硬化、皮髓明瞭等の著明な変化がみられた。

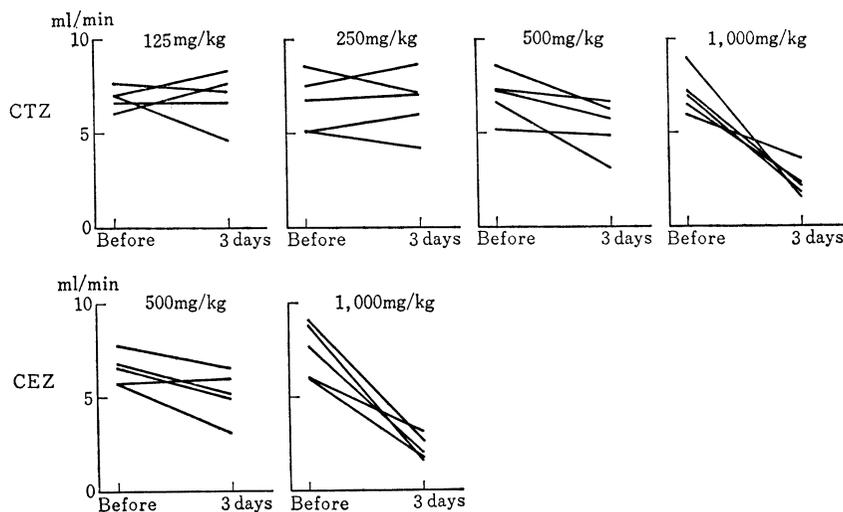
病理組織学的には、CTZおよびCEZの250 mg/kg投与量以下では異常変化は認められなかった(Fig. 12)。500 mg/kg投与量では両薬剤とも5例中2例において近位尿細管上皮の軽度の壊死、剝離、石灰沈着あるいは

Table 2 Summary of autopsy and histological findings in the kidneys of rabbits on the 8th day after a single intravenous administration of CTZ or CEZ

Drugs		CTZ				CEZ	
		Dose(mg/kg)	125	250	500	1000	500
No. of rabbit		5	5	5	5	5	5
Kidney weight (L.+R.)	Absolute(g)	13.50 ±1.30	14.08 ±1.40	14.34 ±1.59	22.54 ±3.26	15.12 ±1.40	23.98 ±3.72
	Relative(g%)	0.55 ±0.05	0.56 ±0.05	0.58 ±0.05	0.89 ±0.18	0.54 ±0.06	0.84 ±0.15
Gross findings							
	Swelling	-	-	-	+ , ++ (1) , (4)	-	+ , ++ (1) , (3)
	Greyish-white in color	-	-	+ (1)	++ , +++ (4) , (1)	± (1)	+ , ++ , +++ (2) , (2) , (1)
	Fine granular surface	-	-	-	+ , ++ (1) , (3)	-	+ , ++ (2) , (2)
Histological findings							
	Tubular dilatation	-	-	± , + (1) , (2)	+ , ++ (3) , (2)	± , ± (1) , (1)	+ , ++ (3) , (2)
	Cortical tubular degeneration & necrosis	-	-	+ , ++ (1) , (1)	++ , +++ (3) , (2)	+ (2)	+ , +++ (2) , (3)
	Dilatation of Bowman's space	-	-	-	+ , ++ (1) , (2)	-	+ , ++ (2) , (1)
	Casts in the tubular lumina	-	-	-	+ (4)	-	+ (3)

Mean±S.D. +++: Marked, ++: Moderate, +: Slight, ±: Very slight, -: No alterations.
(): The number of animals with lesion

Fig. 1 GFR of the rabbits before and after a single intravenous administration of CTZ or CEZ



水腫性変化のほか尿細管腔の拡張等の皮質尿細管上皮の変性が部分的にみられた (Fig. 13, 14)。最高 1,000 mg/kg 投与量では尿細管上皮の変性は著明となり、皮質全域におよぶものから比較的限局性にとどまるものまで個体間に病変の強さに差はあるが一般に、近位尿細管上皮は著しく肥大し、壊死、石灰化、剝離、水腫性変性尿細管およびボーマン氏嚢の拡張等が著明に認められた (Fig. 15, 16)。しかし CTZ と CEZ の投与群の間には、病変の質的、量的差異は認められなかった。

2. 1日2回連続投与による影響

1日2回の7日間連続投与による体重の変動、腎機能および腎重量は Table 3~5, Fig. 4~7 にそれぞれ示した。連日検査のためにウサギ1匹から2mlずつ耳静脈から採血したことによるためであるか否かは明らかではないが、対照群を含めて体重は一般に増加傾向を示さず、むしろ若干減少傾向を示した。

薬物投与群中には、体重減少を示し、125 mg/kg 投与量 CTZ 群の1例と CEZ 群の2例は、それぞれ食欲不振、下痢症状を呈し、試験開始後7~8日目に死亡した。

Fig. 2 PSP excretion of the rabbits before and after a single intravenous administration of CTZ or CEZ

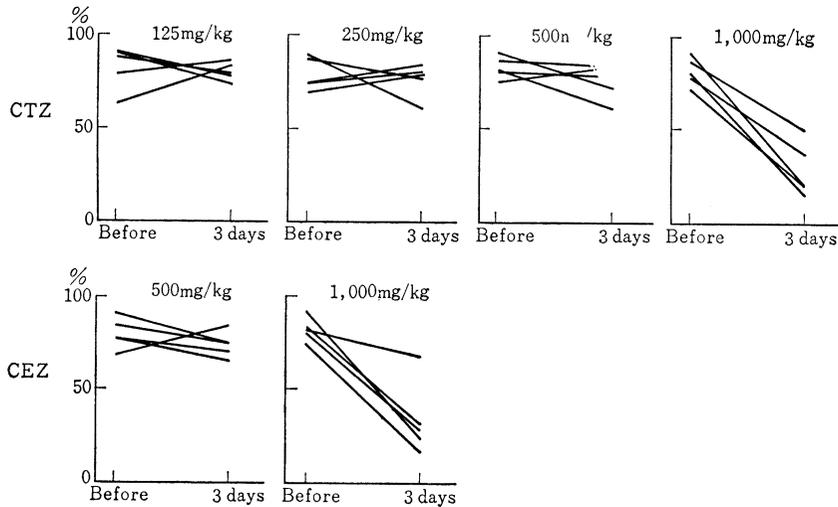


Fig. 3 BUN levels of rabbits before and after a single intravenous administration of CTZ or CEZ

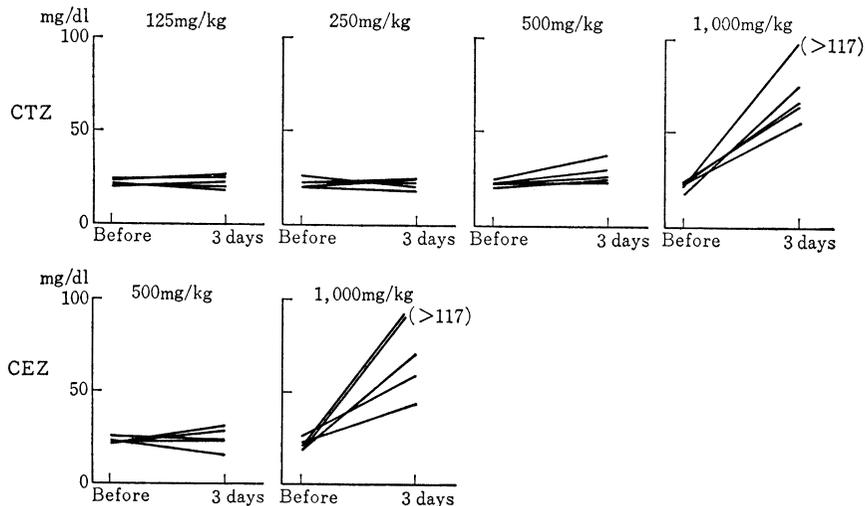


Table 3 Body weight of the rabbits administered CTZ or CEZ intravenously twice daily for consecutive 7 days

Drugs	Dose (mg/kg×2/day)	Rabbit No.	Dosage period (day)								
			0	1	2	3	4	5	6	7	8
Control	0	1	2.4	2.5	2.4	2.3	2.3	2.2	2.4	2.5	2.5
		2	2.7	2.7	2.7	2.5	2.5	2.6	2.6	2.6	2.7
		3	2.5	2.5	2.4	2.4	2.3	2.3	2.3	2.4	2.4
CTZ	64	4	2.6	2.6	2.5	2.5	2.3	2.4	2.5	2.7	2.7
		5	2.4	2.4	2.3	2.3	2.2	2.2	2.3	2.4	2.4
		6	2.4	2.2	2.2	2.2	2.2	2.1	2.0	2.2	2.1
	125	7	2.5	2.5	2.5	2.5	2.3	2.3	2.1	died	
		8	2.3	2.2	2.2	2.2	2.3	2.3	2.4	2.4	2.3
		9	2.7	2.7	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.5	2.5
CEZ	64	10	2.8	2.8	2.7	2.8	2.8	2.6	2.6	2.7	2.8
		11	2.5	2.4	2.4	2.3	2.2	2.3	2.3	2.3	2.5
		12	2.4	2.5	2.5	2.5	2.5	2.4	2.4	2.5	2.4
	125	13	2.7	2.7	2.6	2.6	2.5	2.5	2.6	2.6	2.5
		14	2.6	2.5	2.4	2.4	2.5	2.4	2.2	died	
		15	2.7	2.7	2.6	2.7	2.5	2.6	2.6	2.4	died

(kg)

Table 4 Test for protein and glucose in urine of rabbits during administration of CTZ or CEZ intravenously twice daily for consecutive 7 days

Drugs	Dose (mg/kg×2/day)	Rabbit No.	Urinary protein				Urinary glucose			
			Before	Dosage period (day)			Before	Dosage period (day)		
				1	3	7		1	3	7
Control	0	1	—	—	±	—	—	—	—	—
		2	±	±	—	±	—	—	—	—
		3	—	—	±	—	—	—	—	—
CTZ	64	4	—	—	±	±	—	—	—	—
		5	±	±	—	±	—	—	—	—
		6	±	—	±	—	—	—	—	—
	125	7	—	±	—	—	—	—	—	—
		8	—	±	±	±	—	—	—	—
		9	±	—	—	—	—	—	—	—
CEZ	64	10	—	—	—	—	—	—	—	—
		11	±	—	±	—	—	—	—	—
		12	—	±	±	—	—	—	—	—
	125	13	±	±	—	±	—	—	—	—
		14	—	—	±	—	—	—	—	—
		15	—	—	—	±	—	—	—	—

GFR, PSP, BUN および血漿 creatinine 等の腎機能検査所見には薬物による影響は両薬剤ともにみられなかった。

剖検的にも、死亡例も含め腎は対照群、薬剤投与群いずれにおいてもやや退色を示したが、重量増加は全く認められず組織学的にも尿細管上皮の異常を認めなかった。

いっぽう、死亡の原因については明らかではないがいずれの場合にも、盲腸壁には著明な浮腫、点状出血斑がみられ、組織学的には出血性浮腫性腸炎であった。

3. 21日間連続投与による影響

CTZ ならびに CEZ の 50, 100 および 200 mg/kg 投与量を連続的に 21 日間ウサギの耳静脈内に投与し、全身状態、腎機能におよぼす影響について比較検討した。得られた結果は Table 6~11 および Fig. 8~11 にそれぞれ示した。CEZ では 100 mg/kg 投与量以上で、CTZ では 200 mg/kg 投与量で体重 (Fig. 8) の増加抑制、摂餌量 (Table 6) および摂水量 (Fig. 9, 10, 11) の減少がそれぞれみられた。尿量 (Fig. 9, 10, 11) においても減少の傾向があり、薬物の影響がみられた。また CEZ の 100 mg/kg 群と 200 mg/kg 群の各 1 例が投与開始後 8 日目に死亡の 2~3 日前より体重減少、

Table 5 Kidney weight of rabbits treated with administration of CTZ or CEZ intravenously twice daily for consecutive 7 days

Drugs	Dose (mg/kg×2/day)	Rabbit No.	Weight (L.+R.)	
			Absolute(g)	Relative(g%)
Control	0	1	16.00	0.70
		2	17.31	0.55
		3	15.05	0.51
CTZ	64	4	15.76	0.59
		5	12.35	0.52
		6	11.95	0.55
	125	7	14.62	0.68
		8	10.93	0.51
		9	10.72	0.44
CEZ	64	10	15.45	0.54
		11	14.65	0.60
		12	15.63	0.62
	125	13	14.78	0.60
		14	16.20	0.69
		15	16.00	0.66

Fig. 4 GFR of the rabbits treated with CTZ or CEZ intravenously twice daily for consecutive 7 days

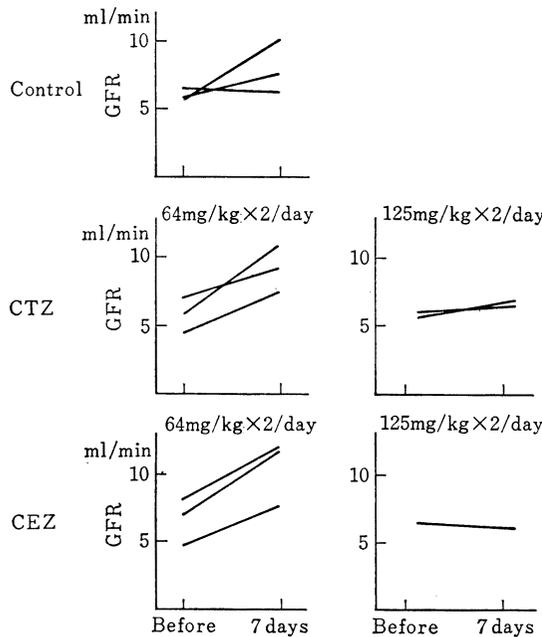


Fig. 5 PSP excretion of the rabbits treated with CTZ or CEZ intravenously twice daily for consecutive 7 days

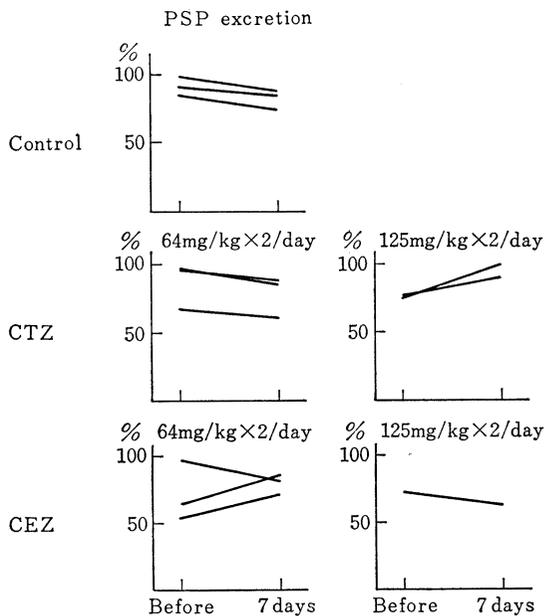


Fig. 6 BUN levels of the rabbits treated with CTZ or CEZ intravenously twice daily for 7 days

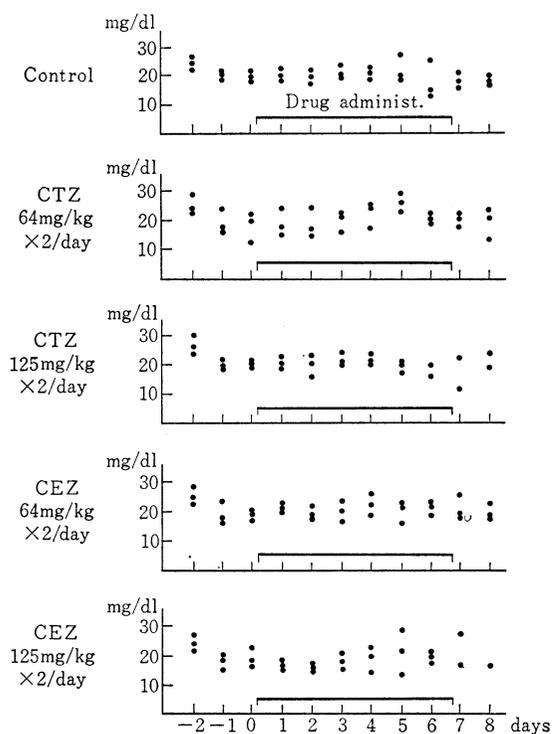


Fig. 7 Plasma creatinine levels of the rabbits treated with CTZ or CEZ intravenously twice daily for 7 days

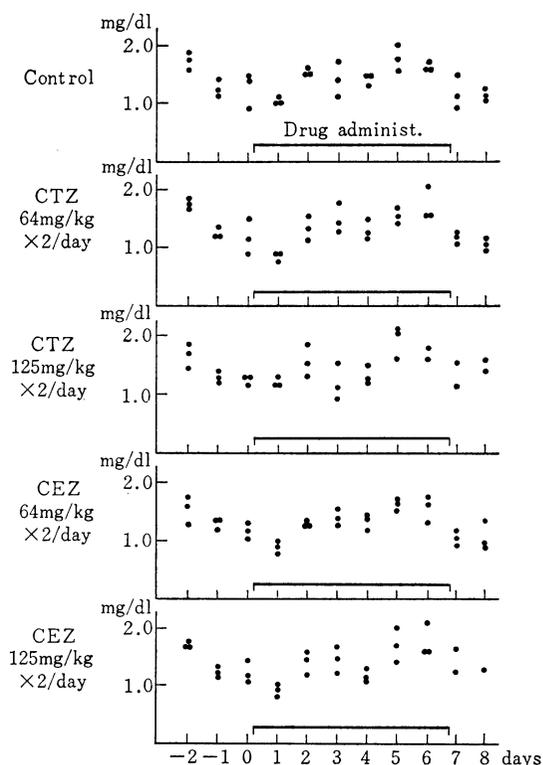


Table 6 Food consumption of rabbits during intravenous administration of CTZ or CEZ for consecutive 21 days

Drugs (mg/kg/day)	Average food consumption (g/day/rabbit)								Total	% of Control
	Duration in days									
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21			
50	Control	142.3	143.1	132.0	139.0	142.7	148.8	154.7	3007.8	100.0
	CTZ	130.0	137.4	141.7	146.7	146.0	142.8	156.5	3003.2	99.8
	CEZ	136.9	148.9	137.7	143.0	150.7	145.5	151.8	3043.4	101.2
100	Control	161.7	169.8	173.0	166.3	168.1	166.3	175.1	3541.8	100.0
	CTZ	171.9	158.1	169.6	165.5	192.6	177.3	183.3	3655.6	103.2
	CEZ	76.9	66.0	99.3	83.7	95.1	94.4	121.8	1902.3	53.7
200	Control	186.2	171.6	181.6	167.5	184.0	192.7	172.6	3768.8	100.0
	CTZ	88.4	131.3	145.4	137.7	140.3	164.2	152.7	2879.8	76.4
	CEZ	52.9	88.2	99.6	152.9	154.7	192.3	157.0	2692.8	71.4

Table 7 BUN and plasma creatinine levels in rabbits during intravenous administration of CTZ or CEZ in a dose of 50 mg/kg for consecutive 21 days

Drugs	Rabbit No.	BUN (mg/dl)				Plasma creatinine (mg/dl)			
		Dosage period (day)				Dosage period (day)			
		0	7	14	21	0	7	14	21
Control	1	27.6	21.4	20.5	23.9	1.85	1.29	1.58	1.58
	2	26.9	22.9	21.0	28.7	1.75	1.92	1.48	1.97
	3	24.6	19.8	21.4	22.6	1.85	1.77	1.54	1.39
	4	26.7	20.5	20.1	26.2	1.65	1.69	1.58	1.68
	5	25.1	22.0	21.4	26.0	1.80	1.58	1.86	1.68
CTZ	6	28.3	22.3	25.4	22.6	1.69	1.77	1.85	1.39
	7	25.5	21.9	22.2	28.3	1.38	2.08	1.86	1.95
	8	28.1	20.1	22.4	23.7	1.32	1.72	1.51	1.72
	9	27.6	19.3	24.0	25.6	2.04	1.71	1.69	1.60
	10	24.9	21.0	26.7	24.9	1.64	1.78	1.85	1.66
CEZ	11	21.1	21.4	25.0	26.2	1.85	1.77	1.85	1.77
	12	25.3	22.3	21.3	23.8	1.85	2.00	1.86	1.55
	13	28.2	21.7	21.4	25.0	2.12	1.85	1.78	1.52
	14	28.0	29.6	22.6	22.6	1.65	1.71	1.69	1.83
	15	26.0	21.9	19.8	24.7	1.63	1.91	1.52	2.00

Table 8 BUN and plasma creatinine levels in rabbits during intravenous administration of CTZ or CEZ in a dose of 100 mg/kg for consecutive 21 days

Drugs	Rabbit No.	BUN (mg/dl)				Plasma creatinine (mg/dl)			
		Dosage period (day)				Dosage period (day)			
		0	7	14	21	0	7	14	21
Control	1	22.7	21.1	21.5	19.9	0.75	1.59	1.76	1.52
	2	21.9	19.4	22.5	22.1	0.78	1.84	1.59	1.54
	3	17.3	20.6	24.1	25.3	0.75	1.73	1.67	1.53
CTZ	4	18.5	19.8	23.6	20.4	0.78	1.73	1.84	1.80
	5	20.4	18.2	23.8	21.3	0.97	1.86	1.40	1.12
	6	23.4	17.0	23.4	22.3	0.97	1.86	1.57	1.72
CEZ	7	19.0	—	—	—	1.05	—	—	—
	8	20.5	16.9	22.7	25.0	0.89	2.02	1.87	2.10
	9	19.6	22.7	20.2	21.3	0.78	2.00	2.11	1.86

Table 9 BUN and plasma creatinine levels in rabbits during intravenous administration of CTZ or CEZ in a dose of 200 mg/kg for consecutive 21 days

Drugs	Rabbit No.	BUN (mg/dl)				Plasma creatinine (mg/dl)			
		Dosage period (day)				Dosage period (day)			
		0	7	14	21	0	7	14	21
Control	1	18.6	20.4	25.2	24.3	1.95	1.79	2.13	1.70
	2	23.2	27.9	28.0	26.9	1.81	1.81	2.09	1.77
	3	19.8	24.2	23.2	23.3	1.67	1.63	1.70	1.53
	4	20.6	22.3	22.9	23.6	1.70	1.66	1.95	1.72
	5	21.2	26.7	26.3	22.0	1.95	1.79	1.81	1.52
CTZ	6	23.2	24.3	23.7	26.3	1.86	1.95	1.72	1.37
	7	25.5	26.2	28.1	33.0	1.86	2.05	1.95	2.06
	8	24.7	32.9	35.8	33.3	1.63	1.95	1.94	1.55
	9	20.8	19.6	28.3	30.3	1.74	1.93	1.90	1.77
	10	21.6	27.1	20.8	27.0	1.79	1.98	1.93	2.54
CEZ	11	24.4	27.1	25.4	28.1	1.82	1.86	2.02	1.70
	12	24.5	93.7	—	—	1.74	10.68	—	—
	13	21.7	24.3	26.4	23.7	1.67	2.16	1.81	1.77
	14	21.1	22.4	29.6	26.0	1.67	2.23	1.84	1.67
	15	20.9	23.9	21.4	30.7	1.67	1.98	1.95	1.77

Table 10 Renal function of rabbits before and after intravenous administration of CTZ or CEZ for consecutive 21 days

Dose (mg/kg/day)	Drugs	Rabbit No.	PSP excretion (%)		GFR (ml/min)	
			Before	21 days	Before	21 days
50	Control	1	85.0	80.3		
		2	76.3	86.6		
		3	78.5	92.0	—	—
		4	80.8	90.5		
		5	69.3	83.4		
	CTZ	6	68.4	90.4		
		7	75.5	82.5		
		8	87.0	88.2	—	—
		9	83.5	89.7		
		10	79.7	79.9		
	CEZ	11	84.2	88.5		
		12	86.4	77.9		
		13	70.2	92.0	—	—
		14	75.7	83.5		
		15	88.3	80.6		
100	Control	1	69.5	84.5	8.45	8.07
		2	84.2	87.0	6.94	4.80
		3	64.7	92.0	5.52	5.79
	CTZ	4	87.0	90.2	11.71	4.83
		5	63.5	91.5	9.40	7.06
		6	81.4	84.5	8.43	5.38
	CEZ	7	91.5	—	7.05	—
		8	81.4	91.5	7.06	2.97
		9	86.5	79.2	7.32	3.89

Table 11 Test for protein and glucose in urine of rabbits during intravenous administration of CTZ or CEZ for consecutive 21 days

Dose (mg/kg/day)	Drugs	Rabbit No.	Urine protein				Urine glucose			
			Dosage psriod (day)				Dosage period (day)			
			0	7	14	21	0	7	14	21
50	Control	1	±	±	±	±	-	-	-	-
		2	±	±	±	±	-	-	-	-
		3	-	+	±	+	-	-	-	-
		4	+	±	±	±	-	-	-	-
		5	±	±	-	±	-	-	-	-
	CTZ	6	±	-	±	±	-	-	-	-
		7	±	±	-	+	-	-	-	-
		8	±	±	-	±	-	-	-	-
		9	-	±	±	±	-	-	-	-
		10	+	±	±	-	-	-	-	-
	CEZ	11	+	±	±	+	-	-	-	-
		12	-	±	±	-	-	-	-	-
		13	±	+	±	±	-	-	-	-
		14	±	-	±	±	-	-	-	-
		15	+	±	-	±	-	-	-	-
100	Control	1	±	±	+	±	-	-	-	-
		2	±	±	±	±	-	-	-	-
		3	+	±	±	+	-	-	-	-
	CTZ	4	+	+	+	+	-	-	-	-
		5	±	±	±	±	-	-	-	-
		6	+	±	±	-	-	-	-	-
	CEZ	7	+				-			
		8	+	±	+	±	-	-	-	-
		9	-	±	±	±	-	-	-	-
200	Control	1	±	±	-	±	-	-	-	-
		2	-	+	±	±	-	-	-	-
		3	±	±	±	±	-	-	-	-
		4	+	+	+	±	-	-	-	-
		5	-	±	±	+	-	-	-	-
	CTZ	6	±	-	±	±	-	-	-	-
		7	±	-	±	±	-	-	-	-
		8	±	±	±	+	-	-	-	-
		9	-	±	+	+	-	-	-	-
		10	±	+	±	±	-	-	-	-
	CEZ	11	±	-	±	+	-	-	-	-
		12	±	±	+	±	-	-	-	-
		13	±	±	±	±	-	-	-	-
		14	±	+	±	+	-	-	-	-
		15	+	+	±	+	-	-	-	-

下痢, 食欲不振, 衰弱等がみられた。

BUN (Table 7, 8, 9) は CTZ, CEZ とともに 200 mg/kg 投与の 5 例のうち 3 例で軽度上昇したが, 50~100 mg/kg 投与群では変化がなかった。

Fig. 8 Body weight changes of rabbits treated with intravenous administration of CTZ or CEZ for consecutive 21 days

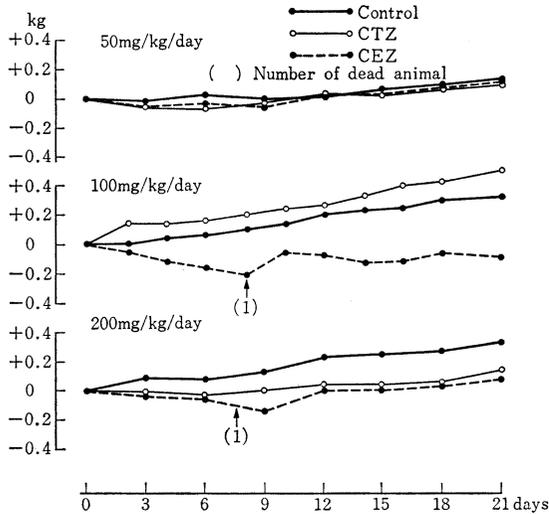
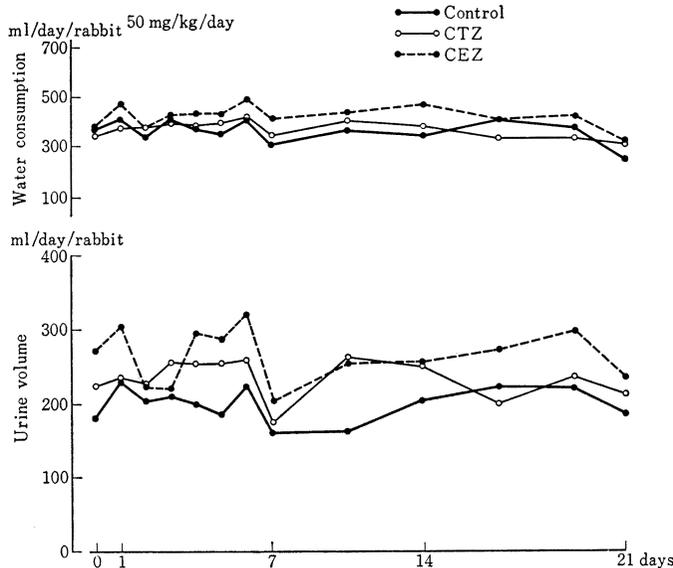


Fig. 9 Amount of water consumption and urine volume of rabbits during intravenous administration of CTZ or CEZ for consecutive 21 days



そのほか PSP 排泄率, GFR, 血漿 creatinine, 尿検査等 (Table 7, 8, 9, 10, 11) には著変はみられなかった。

腎の肉眼的所見では, CEZ 200 mg/kg 投与量の腎はいずれも対照に比べやや小さく, そのうち 1 例に皮質表面に微小な灰白斑が多数散見された。組織学的には, CEZ 投与例で皮質に灰白斑を呈した腎において Fig. 17 に示すように, 近位尿細管上皮の壊死, 石灰沈着が限局的に認められた。そのほか軽度の尿細管上皮の菲薄化ないしは細胞浸潤巣が非特異的な反応像として認められたに過ぎなかった (Table 12)。なお死亡例では腎機能に著変をみなかったが先の 7 日間連続投与で死亡した例と同様の出血性浮腫性腸炎が認められた。

考 察

Cephalosporin C 系抗生物質は, 臨床的に広く使用されており, 腎毒性に関して副作用の少ない抗生物質であることが明らかにされている。その多くは未変化のまま腎から排泄されるが, 腎毒性を発現する際には, 例えば, Cephaloridine (CER) のように, 尿細管上皮細胞に高濃度に蓄積し, そのために上皮細胞の障害が発現するものと考えられている。

CTZ は CEZ と類似の化学構造を有する Cephalosporin C 系の抗生物質で, ラット, ウサギおよび犬に筋肉内投与あるいは静脈内投与するとその大部分が未変

Fig. 10 Amount of water consumption and urine volume of rabbits during intravenous administration of CTZ or CEZ for consecutive 21 days

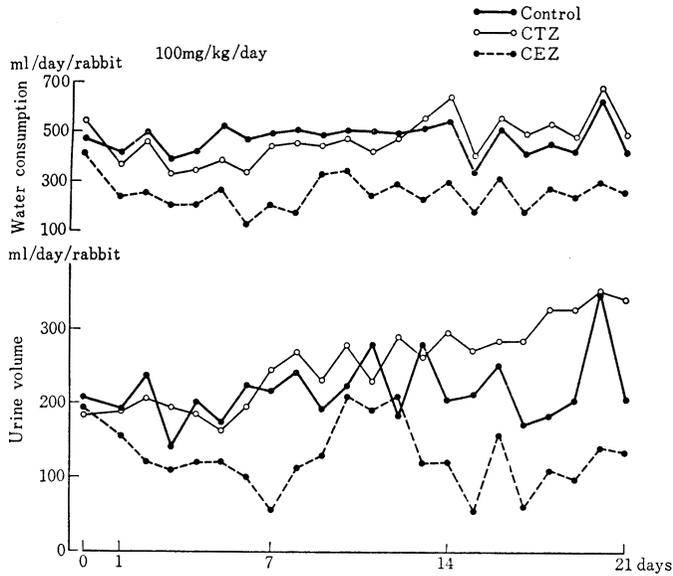
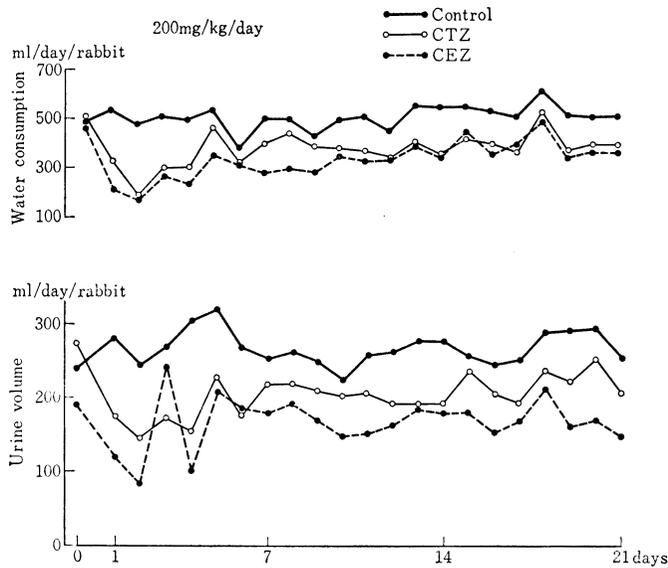


Fig. 11 Amount of water consumption and urine volume of rabbits during intravenous administration of CTZ or CEZ for consecutive 21 days



化のまま腎から速やかに排泄され、CTZ の血中における半減期は他の Cephalosporin 系抗生物質に比較して短いと言われている¹⁾²⁾³⁾。

したがって、大量投与の場合、投与後腎内の CTZ は一時期高濃度に達することが予想される。そこで我々は CTZ のヒトに対する腎毒性の有無を予測するために、腎毒性の発現しやすいウサギを用いて腎に対する影響について現在臨床で最も広く使用されている CEZ と比較検討した。

CTZ を 1 回静脈内投与した結果、機能的および器質的な影響は 250 mg/kg 以下の用量ではみられなかったが、500 mg/kg 用量では軽度、1,000 mg/kg 投与量では顕著であった。後者において病理組織学的には近位尿細管を中心とした壊死、石灰化、尿細管の拡張等の著明な変化が認められた。いっぽう CEZ の 500 mg/kg および 1,000 mg/kg 用量でも CTZ とほぼ同程度の機

能低下ならびに病理組織学的な諸変化が認められた。

ATKINSON *et al.*⁵⁾ は CER をウサギに筋肉内投与あるいは静脈内投与して腎に形態的变化が現われる量は 100 mg/kg 以上であると述べている。

渡辺ら⁶⁾は、ウサギに CEZ および CER を静脈内あるいは皮下投与した時の腎への影響は CEZ 投与群で 250 あるいは 500 mg/kg 以上、CER 投与群では 64 あるいは 125 mg/kg 以上から認められ、大量投与群では肉眼的にも病理組織学的にも近位尿細管を中心とした壊死、硬化などの異常が用量に依存してみられたと述べている。

また、梶本⁷⁾ら、青河⁸⁾らは、ウサギに CER あるいは Cephalothin (CET) を静脈内投与して腎毒性を検討したところ、CET は 200~600 mg/kg でもほとんど異常がみられなかったが、CER は 100 mg/kg 以上で尿細管を中心とした障害が用量に依存してみられたと

Table 12 Summary of autopsy and histological findings in the kidneys of rabbits treated with intravenous administration of CTZ or CEZ for consecutive 21 days

Dose	50 mg/kg/day			100 mg/kg/day			200 mg/kg/day		
	Control	CTZ	CEZ	Control	CTZ	CEZ	Control	CTZ	CEZ
No. of rabbit	5	5	5	3	3	2	5	5	4
Absolute(g)	16.33 ±2.1	15.68 ±2.63	15.23 ±1.96	16.16 ±2.17	17.33 ±2.35	12.84	16.66 ±1.91	14.92 ±2.29	14.68 ±0.66
Kidney weight (L.+R.) Relative(g%)	0.49 ±0.06	0.47 ±0.04	0.44 ±0.05	0.53 ±0.06	0.55 ±0.02	0.55	0.48 ±0.06	0.46 ±0.04	0.45 ±0.02
Gross findings									
Swelling	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tiny greyish-white spots	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Granular surface	—	—	—	—	—	—	—	—	± (1)
Histological findings									
Tubular dilatation	± (3)	± (1)	± (2)	—	—	—	± (1)	± (2)	—
Cortical tubular degeneration & necrosis	—	—	—	—	—	—	—	—	+* (1)
Interstitial round cell infiltration	+ (1)	—	—	—	—	—	—	—	—

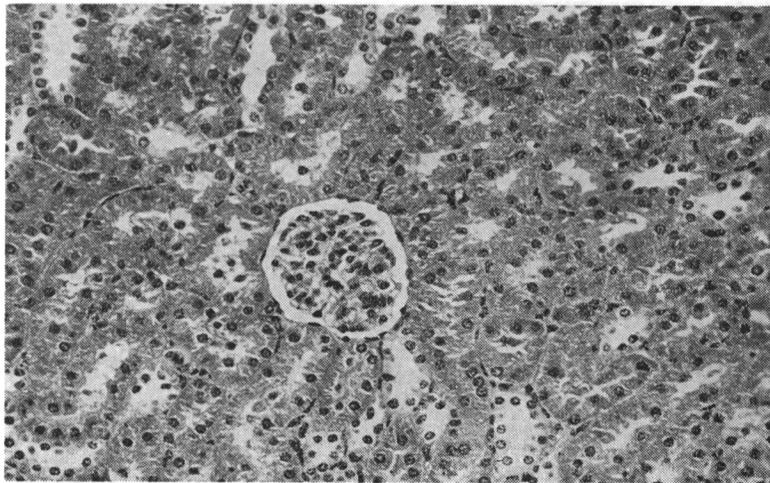
Mean ± S.D., ++ : Moderate, + : Slight, ± : Very slight, — : No alterations

() : The number of animals with lesion

* Calcium deposition in the proximal epithelium

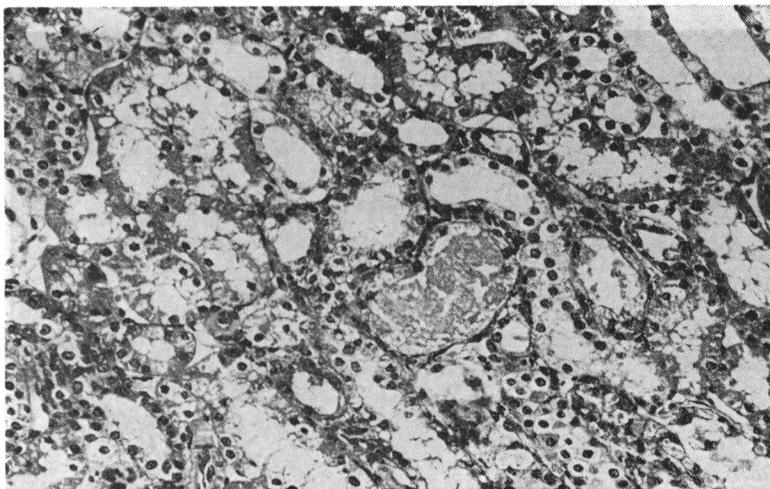
Two rabbits that received 100 or 200 mg/kg/day of CEZ were dead until termination of the drug medication.

Fig. 12 Kidney of male rabbit on 7 th day after single administration of CTZ 250 mg/kg, i. v.



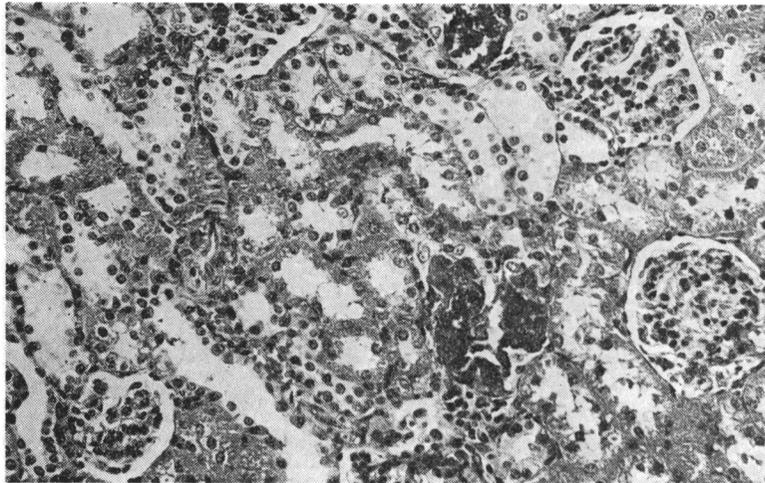
No histopathological changes were observed. (H & E \times 200)

Fig. 13 Kidney of male rabbit on 7 th day after single administration of CTZ 500 mg/kg, i. v.



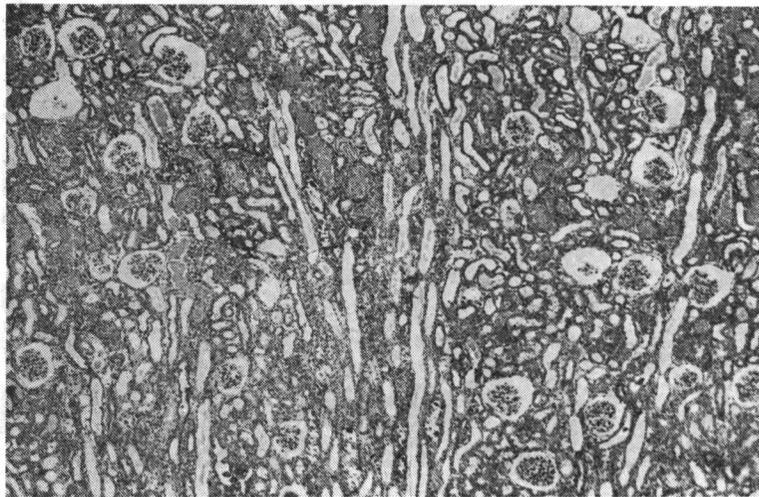
Note focal necrosis of the proximal epithelium and slight dilatation of cortical tubulus. (H & E \times 200)

Fig. 14 Kidney of male rabbit on 7 th day after single administration of CEZ 500 mg/kg, i. v.



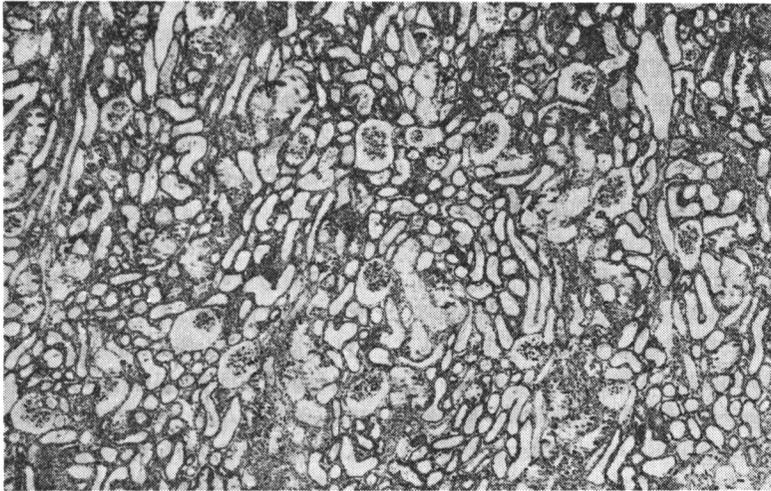
Note calcium deposition, necrosis of the proximal epithelium and slight dilatation of cortical tubulus. (H & E \times 200)

Fig. 15 Kidney of male rabbit on 7 th after single administration of CTZ 1,000 mg/kg, i. v.



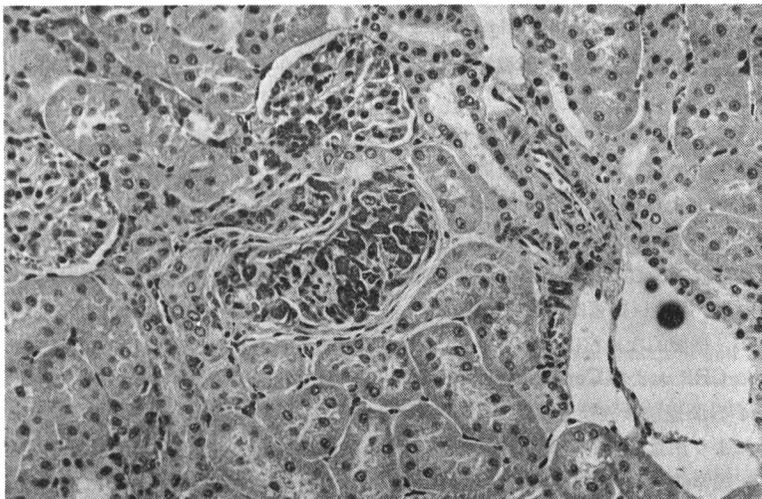
Note marked necrosis and calcification of the proximal epithelium, and dilatation of cortical tubulus with flattened lining epithelium and Bowman's space. (H & E \times 100)

Fig. 16 Kidney of male rabbit on 7 th day after single administration of CEZ 1,000 mg/kg, i. v.



Note marked calcification, desquamation of the proximal epithelium, and dilatation of cortical tubulus with flattened lining epithelium and Bowman's space. (H & E \times 100)

Fig. 17 Kidney of male rabbit receiving CEZ 200 mg/kg/day intravenously for 21 days



Note localized calcium deposition of the proximal epithelium. (H & E \times 200)

報告している。

以上の成績を総合してみると、1回投与による CTZ の腎に対する影響の強さは他の Cephalosporin C 系薬剤と比較した場合、 $CER > CTZ \approx CEZ > CET$ のような位置づけとなり CEZ とほぼ同程度と考えられる。

一般に抗生物質による感染症の治療にあたってはその症状によって使用回数、使用量、ならびに使用期間は異なるものであるが頻回にわたり、多量の抗生物質を使用する場合もあり、また病的状態下では抗生物質に対する感受性が高まっていることが多く、そのために腎障害を招く恐れがある。このような観点から、薬剤の投与方法をできるだけヒトに近い状態にして、その安全性を検討することが重要であると思われる。そこで、ウサギに1日2回7日間連続静脈内投与の実験を行ない、腎におよぼす影響を機能的ならびに組織学的に比較検討した結果、死亡例の腎も含めて連日の採血によると考えられる貧血性の所見がみられたにもかかわらず、腎に対する影響はいずれの投与群にも認められなかった。さらに21日間の連続投与試験では100 mg/kg 投与量の CEZ 群に全身的な影響がみられ、3例中1例が死亡した。しかしながら、腎機能ならびに病理学的にその影響は認められなかった。ただし200 mg/kg 投与量の CTZ 群では BUN が若干上昇し、CEZ 群では1例に軽度の器質的変化があり他の1例は途中で、下痢、BUN の上昇を呈して死亡した。したがって200 mg/kg 投与量の21日間連続静脈内投与では両薬剤とも軽度ではあるが機能的ならびに器質的な腎障害が認められるといえる。

PERKINS *et al.*⁹⁾によると、ウサギに CER および CET を25~250 mg/kg、1日2回連続21日間筋肉内投与した結果、CER では100 mg/kg 以下では腎に対する影響はなかったが200 mg/kg 以上の用量では投与3~4日後に出血性肺浮腫で死亡している。CET では200~500 mg/kg 用量で近位尿管に軽微な腫脹と水腫性変化がみられたが、機能的な異常は認めていない。

青山ら¹⁰⁾はウサギに CER および Cephalexin (CEX) を1日1回、3~4日間連続腹腔投与し、CER 150 mg/kg 以上の投与により用量依存的に腎機能あるいは形態(肉眼的および組織学的)に異常を認めているが、CEX では150 および200 mg/kg の用量で腎に軽微な異常を認めたと述べている。

以上の文献的な成績を参考にして、CTZ の連続投与による腎におよぼす影響の強さを他の Cephalosporin C 系薬剤と比較すると、 $CER > CTZ \approx CEZ > CET$ の順に位置づけられ、CTZ の腎毒性は CEZ と同等であると思われる。

本実験の成績によれば、ウサギにおいては CTZ は1日1回100 mg/kg を21日間連続静脈内投与で腎に対して影響をおよぼさないものと考えことができ、この用量はヒトの体重に換算すると、かなり大量の用量となる。さらに、ウサギはとくに、他の動物種の中でも腎毒性を発現しやすい動物であることを考慮に入ると、CTZ は CEZ と同様に腎毒性がきわめて少ない薬物であると思われる。

結 語

CTZ および CEZ をウサギに1回静脈内および1日2回7日間ないしは1日1回21日間の連続静脈内投与を行ない、腎機能ならびに器質に対する影響を比較検討し、次のような所見を得た。

1回静脈内投与の場合、CTZ は125, 250, 500 および1,000 mg/kg の用量で検討した結果、250 mg/kg 以下の投与量では特記すべき異常所見は認められなかった。500 mg/kg 投与量では GFR, RPF, 血漿クレアチニン, BUN, PAH 濃度, 尿糖, 尿蛋白などの測定結果から5例中1~2例に軽度の腎機能低下が観察された。また腎の肉眼的所見では軽度の灰白化と肥大がみられ、組織学的には近位尿管上皮に限局性の壊死または石灰変性が観察された程度であった。1,000 mg/kg 投与では顕著な腎機能低下を来とし、肉眼的に表面の灰白化、皮質の硬化および肥大がみられ、組織学的に近位尿管を中心としたびまん性の石灰化、壊死、尿管上皮の菲薄化など著明な変化が認められた。いっぽう、CEZ についても500 mg/kg および1,000 mg/kg の投与により CTZ の場合とほとんど同程度に、腎機能ならびに器質的な障害が観察された。

7日間連続静脈内投与の場合、CTZ および CEZ のいずれも64 mg/kg および125 mg/kg の1日2回投与に対しても腎機能ならびに器質的変化はみられなかった。しかし高投与群において CTZ は3例中1例、CEZ では3例中2例が死亡した。

21日間連続静脈内投与の場合、CTZ および CEZ の50 mg/kg 投与では腎にはとくに異常はみられなかった。100 mg/kg 投与量では CEZ 群の3例中1例が死亡したが、CTZ 群とともに腎の異常は観察されなかった。200 mg/kg 投与量では軽度ではあるが両薬剤の腎に対する影響が観察された。また、CEZ 投与群の5例中1例が死亡した。いずれの死亡例においても出血性腸炎の病変がみられたが、その死因については明らかではない。

文 献

- 1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of papers pres-

- ented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) ISHIZAWA, S. *et al.*: *ibid.*
 - 3) 第23回日本化学療法学会総会：新薬研究会報告(Ⅱ) Ceftezole, 1975
 - 4) CHILD, K. J. & DODDS, M. G.: Mechanism of urinary excretion of Cephaloridine and its effects on renal function in animals. *Brit. J. Pharmacol.* 26 : 108, 1966
 - 5) ATKINSON, R. M., CURRIE, J. P., DAVIS, B., PRATT, D. A. H., SHARPE, H. M. & TOMICH, E. G.: Acute toxicity of cephaloridine, an antibiotic derived from cephalosporin C. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 8 : 398~406, 1966
 - 6) 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(5): 528~543, 1970
 - 7) 梶本義衛, 倉本昌明: Cephalothin および Cephaloridine の家兎に対する腎毒性の比較。 *Japan. J. Antibiotics*, 21(3): 124~130, 1968
 - 8) 青河寛次, 金尾昌明, 山路邦彦: 家兎腎・肝機能におよぼす合成 Cephalosporin C 投与の影響。 *Japan. J. Antibiotics*, 21(6): 336~341, 1968
 - 9) PERKINS, R. L., APICELLA, M. A., SUNGLEE, I., CUPPAGE, F. E. & SALSAW, S.: Cephaloridine and cephalothin: comparative studies of potential nephrotoxicity. *J. Lab. & Clin. Med.* 71(1): 75~84, 1968
 - 10) 青山卓夫, 鈴木直行, 山本美代子: Cephaloridine および Cephalexin のウサギ腎臓に対する作用の比較研究。 *応用薬理*, 3(3): 213~227, 1969

COMPARATIVE STUDIES ON THE EFFECTS OF CEFTEZOLE AND CEFAZOLIN KIDNEYS IN RABBITS

RIKIO NIKI, MORIO KAKIMOTO, MASAYOSHI USAMI,
SHIGEO SUZUKI and YOSHIO TAKAGAKI

Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Potential nephrotoxicity of ceftazidime (CTZ) and cefazolin (CEZ) was studied in rabbits by intravenous injections.

A single injection of 125, 250, 500 and 1000 mg/kg of CTZ or CEZ caused a dose-related renal injury. This was confirmed by the results of tests of clearance (PAH), PSP excretion, BUN and protein and sugar in urine, and also by macro- and micro-scopic examination of kidneys. CTZ or CEZ injection of 500 and 1000 mg/kg resulted in alteration of renal functions and caused a necrosis of proximal tubules, while 125 and 250 mg/kg administrations did not cause a renal injury.

In rabbits injected CTZ or CEZ, twice daily for 7 consecutive days at a dose of 64 and 125 mg/kg, no abnormalities were observed to be attributable to the drug treatment in both renal functions and kidney structure.

CTZ or CEZ injections at doses of 50 and 100 mg/kg/day for 21 consecutive days would have been not caused a renal injury, while 200 mg/kg dose caused a slight alteration in renal functions, and CTZ injection at doses of 200 mg/kg/day caused slight necrosis to the least extent in proximal tubules.

CTZ seemed to have much less nephrotoxic potential than CEZ.