

## Cefoxitin の腎毒性にかんする実験的研究

上田 泰・斉藤 篤・大森雅久・柴 孝也・山路武久・井原裕宣

東京慈恵会医科大学第二内科

Cefoxitin (CFX) は Merck Sharp & Dohme Research Laboratories で開発された cephamycin 系抗生剤で、Gram陰性菌のみならず Gram 陽性菌、嫌気性菌にまでわたる広範囲の抗菌 spectrum を有している。また化学構造中  $\beta$ -lactam 環に methoxy 基をもつため  $\beta$ -lactamase の作用を受けにくく、 $\beta$ -lactamase 産生菌にもすぐれた抗菌活性を発揮するといわれている。一方、安全性にかんする海外での広範な研究の結果では、今のところ大量使用でも憂慮すべき毒性は認められていない。しかし、抗生剤のなかには腎障害を招来する製剤のあることも知られているので、この種の新しい薬剤の安全性評価に際しては、とくに腎臓に対する影響を詳細に検討する必要がある。

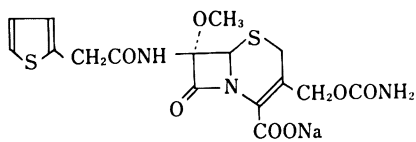
今回われわれは CFX の腎臓に対する影響を機能および構造の両面から精査するとともに、類似薬剤中腎毒性が弱い Cephalothin (CET) および強い Cephaloridine (CER) についても同一条件下で実験を行ない、これら3剤の腎毒性を比較検討した。

## I. 実験材料ならびに方法

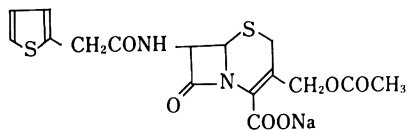
## 1. 検討抗生剤

検討薬剤は下記のとおりである。

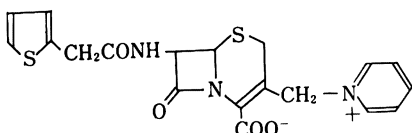
## (1) Cefoxitin-Na (CFX)



## (2) Cephalothin-Na (CET)



## (3) Cephaloridine (CER)



各薬剤とも15%水溶液とし、milipore filter で滅菌後使用した。

## 2. 使用動物

生後6週齢の JCL-SD 系雄 rat 80 匹 (平均体重 162 g) を実験に供した。

動物は室温  $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度  $55 \pm 5\%$  の動物室で飼育した。

## 3. 実験群および薬剤投与方法

CFX 低用量群 (CFX 600 mg/kg/日静注)

CFX 高用量群 (CFX 3,000 mg/kg/日静注)

CET 群 (CET 3,000 mg/kg/日静注)

CER 群 (CER 600 mg/kg/日静注)

対照群 (生理食塩水 2 ml/100g/日静注)

の5群 (1群16匹) に分け、それぞれの所定量を21日間連続注射した。投与後1日および7日に各群3匹ずつを、また21日に残りの動物を屠殺し、以下の諸検査を実施した。

## 4. 検討項目

## (1) 一般観察

一般症状を毎日観察するとともに、体重、飲水量を毎日一定時刻に測定した。

## (2) 腎機能検査

屠殺時に ether 麻酔下で頸動脈より採血し、血清尿素窒素 (BUN) および血清 creatinine 濃度 (日立716型自動分析装置) を測定した。

投与1, 7および21日目に各群5匹ずつを代謝 cage に移して24時間尿を採取し、尿量, pH, 滲透圧 (Advance 滲透圧計), alkaline phosphatase 活性値 (Al-P, 一夜 cellophane tube で透析後 KIND-KING 変法<sup>1)</sup>), lysozyme 濃度 (LZM, LITWACK 変法<sup>2)</sup>), 蛋白, 糖, ketone 体, 潜血, urobilinogen (Uro-labstix), 尿沈渣などを検査した。

## (3) 腎内薬剤濃度の測定

屠殺時 (いずれも最終投与後24時間経過) 無菌的に腎を採取し、各薬剤の腎内濃度を測定した。CFX は *Staphylococcus aureus* MB-2786, CET および CER は *Bacillus subtilis* ATCC-6633 をそれぞれ検定菌とした薄層 disc 拡散法によった。

## (4) 病理学的検索

採血後直ちに摘出した右腎を肉眼的に観察するとともに、その重量を測定した。ついで腎を Su-Sa 液で固定

後, paraffin 包埋切片にし, HE 染色および PAS 反応を施し, 組織学的検索を行った。

## II. 実験結果

### 1. 一般観察

CFX 低用量群では, 実験全期間を通じて異常な症状は認められなかった。CFX 高用量群および CET 群では, 全例が実験初期(1~3日)に投与後10~15分間におたる呼吸促進, 自発運動の減少を示し, また投与開始12日まで軽度の軟便を排出した。CER 群では1例が投与11日目の投薬10分後に鎮静状態のまま死亡したが, その他には異常な変化は認められなかった。

体重については, CFX 高投与群, CET および CER 群で増加抑制を示し (Fig. 1), 飲水量は CFX 高用量群および CET 群で増加傾向を示した (Fig. 2)。

### 2. 腎機能検査

腎機能検査の結果は Table 1~3 に示すように, 1回投与では CFX 高用量群および CET 群に尿滲透圧の極めて軽度の低下, CER 群に強度の尿蛋白陽性例の出現, 7日間投与では CFX 低用量群に軽度の尿量減少と尿滲

透圧の上昇, CFX 高用量群および CET 群に尿量の増加, 21日間投与では CFX 低用量群に尿量の減少と尿滲透圧の上昇, CFX 高用量群に血清 creatinine のごく軽度の上昇と尿中 Al-P の上昇, CER 群に尿中 Al-P の上昇と尿蛋白陽性例の出現がそれぞれ認められた。

尿中 LZM については, いずれの群にも変化がみられなかった。

### 3. 腎内薬剤濃度

腎内薬剤濃度はいずれの屠殺時においても定量限界以下の値を示したに過ぎなかった (Table 1~3)。

### 4. 病理学的検索

#### (1) 体重および腎重量

剖検時に測定した腎重量は Table 4 に示すとおり, 21日間投与例において CET および CER 群の腎絶対重量および相対重量に有意の増加が認められた。

#### (2) 腎の病理学的所見 (Table 5, Fig. 3~10)

全例ともすべての期間を通じて肉眼的変化はみられなかった。

組織学的には, CER 群7日間投与の3匹すべて (3/3)

Fig. 1 Body weight of male rats treated intravenously with CFX, CET or CER for 21 days

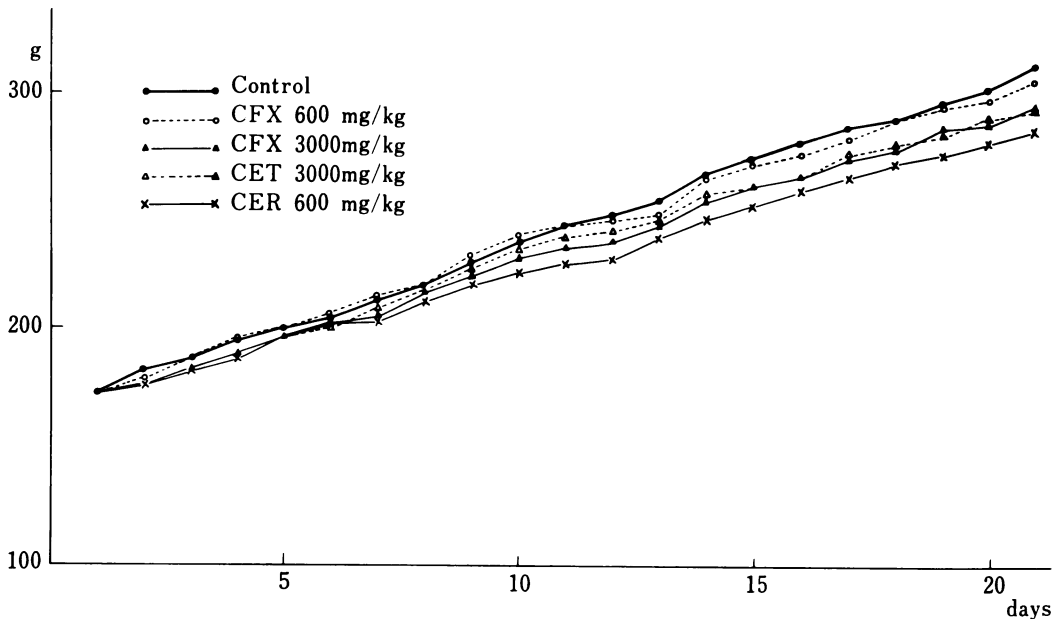


Fig. 2 Water intake of male rats treated intravenously with CFX, CET or CER for 21 days

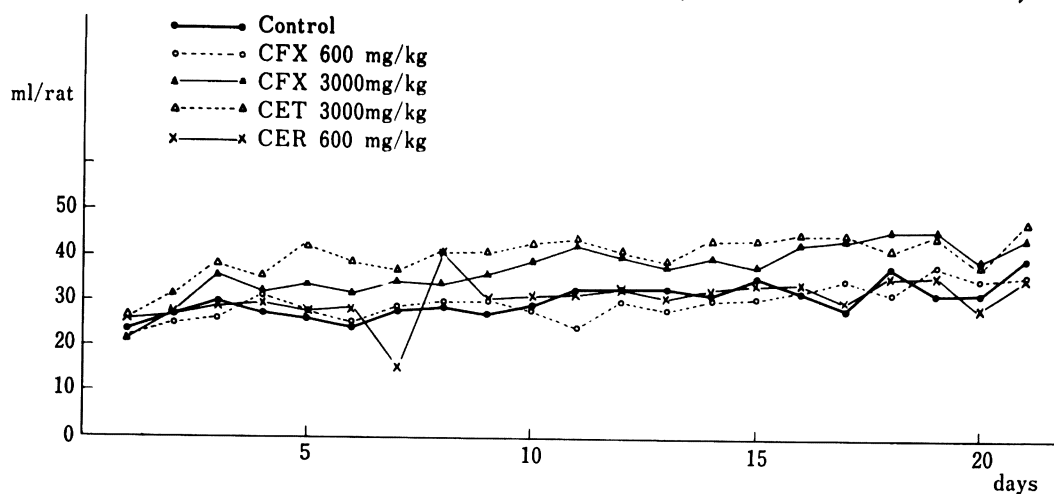


Table 1 Effect on kidney function of male rats receiving a single intravenous injection of CFX, CET or CER

Group	Control	CFX 600mg/kg	CFX 3000mg/kg	CET 3000mg/kg	CER 600mg/kg
No. of rats	3	3	3	3	3
BUN (mg/dl)	26.0±1.5	22.6±0.8	20.9±1.1	22.4±1.2	25.5±0.8
Creatinine (mg/dl)	0.57±0.07	0.47±0.03	0.62±0.11	0.49±0.02	0.50±0.11
No. of rats	5	5	5	5	5
U-excre. (ml/24hr)	6.3±1.4	4.3±1.5	7.2±0.8	7.2±0.9	5.2±1.2
U-pH	6.98±0.11	6.68±0.20	6.90±0.11	6.98±0.18	7.37±0.38
U-osmolarity (mOsm/l)	1718±169	2348±413	1061±167*	1102±143*	1401±319
U-Al-P (U/24hr/rat)	1.9±0.3	1.4±0.2	1.6±0.2	5.2±2.4	10.0±5.1
U-LZM (μg/24hr/rat)	2.5±0.6	1.1±0.3	1.9±0.6	1.7±0.2	8.1±4.1
U-protein	-(3)±(2)	±(2)+(3)	±(5)	-(1)±(4)	+(2)+(1)+++ (2)
U-glucose	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
U-ketone	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
U-blood	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
U-urobilinogen	±(5)	±(5)	±(5)	±(5)	±(5)
Sediments	no change	no change	no change	no change	no change
No. of rats	3	3	3	3	3
Kidney level of drug	-	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

\* : Significant difference from the control ( $p < 0.05$ ).

n.d.=not detectable

Table 2 Effect on kidney function of male rats treated intravenously with CFX, CET or CER for 7 days.

Group	Control	CFX 600mg/kg	CFX 3000mg/kg	CET 3000mg/kg	CER 600mg/kg
No. of rats	3	3	3	3	3
BUN (mg/dl)	24.8±0.8	26.8±2.2	25.3±1.0	27.6±0.8	24.5±2.0
Creatinine (mg/dl)	0.75±0.11	0.83±0.13	1.02±0.08	0.80±0.08	0.47±0.09
No. of rats	5	5	5	5	5
U-excre. (ml/24hr)	6.7±0.8	4.1±0.6*	10.9±1.1*	10.8±0.5*	5.2±2.0
U-pH	6.66±0.23	6.53±0.17	6.70±0.11	6.42±0.04	6.20±0.23
U-osmolarity (mOsm/l)	2001±92	2979±190*	1592±376	1839±318	2066±454
U-Al-P (U/24hr/rat)	4.3±1.1	8.3±5.4	7.7±1.9	6.5±1.3	6.2±3.0
U-LZM (μg/24hr/rat)	2.2±0.8	1.1±0.1	2.2±0.2	2.2±0.1	2.8±1.7
U-protein	±(4)+(1)	±(4)+(1)	±(4)++(1)	±(4)++(1)	±(3)+(1)++(1)
U-glucose	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
U-ketone	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
U-blood	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
U-urobilinogen	±(5)	±(5)	±(5)	±(5)	±(5)
U-sediments	no change	no change	no change	no change	no change
No. of rats	5	5	5	5	5
Kidney level of drug	-	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

\* : Significant difference from the control ( $p < 0.05$ ).

n. d. = not detectable

例)の皮質、とくに被膜直下に扁平な再生上皮を有する近位尿細管が認められた。また腔内に好酸性壊死性物質および軽度増加腫大した上皮を有する近位尿細管が巣状に散在して認められた (Fig. 6)。この群の2/3例では皮質内側部の近位尿細管腔内に弱好塩基性微細顆粒状物質の出現 (Fig. 7) が観察され、さらに髓質外側部の尿細管腔内に脱落尿細管上皮と思われる細胞 (Fig. 8) が軽度ながら認められた。同様の変化は CET 群 7日間投与の1/3例にも極めて軽度ではあるが認められた (Fig. 5)。

しかし CFX 600 および 3,000 mg/kg を1回、7日間 (Fig. 4) および21日間投与した例、CET 3,000 mg/kg および CER 600 mg/kg を1回および21日間投与した例 (Fig. 9, 10) では腎に組織学的変化が認められなかった。

#### IV. 考 按

Cephalosporin 剤のなかでは CER は腎毒性が強く<sup>32)</sup>、一方 CET は弱いものとして知られている<sup>5)26)</sup>。今回、われわれは CFX の腎に対する影響を検討する目的で、

CFX, CET および CER を rat に21日間連続静注投与し、それぞれの腎毒性の有無ならびにその程度を比較検討した。

一般観察では CFX 高用量群および CET 群で呼吸促進、自発運動の減少、飲水量増加などが観察された。これらの変化は高張液大量投与による一過性の循環障害や生理的な水分要求に起因するものと推察された。

腎にかんする諸検討の結果では、CFX 低用量群に尿量減少と尿滲透圧上昇が、また CFX 高用量群に尿量増加、尿滲透圧低下、尿中 Al-P 増加および血清 creatinine 上昇などがみられたが、両群ともに腎の病理学的変化は認められなかった。CFX 低用量群、高用量群にみられた尿の変化は、前者では投与液量 (4 ml/kg) が対照群 (20 ml/kg) より少なかったこと、後者では飲水量増加に伴う尿量増加が主因ではないかと考えられた。尿中 Al-P は近位尿細管の brush border に存在するものが腎障害時に尿中に多量排泄されるが<sup>27)28)</sup>、一方尿量増加時にも尿細管上皮の turnover rate の亢進に伴って上昇するといわれている<sup>9)</sup>。CFX 高用量群でみられた尿中

Table 3 Effect on kidney function of male rats treated intravenously with CFX, CET or CER for 21 days

Group	Control	CFX 600mg/kg	CFX 3000mg/kg	CET 3000mg/kg	CER 600mg/kg
No. of rats	10	10	10	10	9
BUN (mg/dl)	26.1±0.7	27.0±0.4	25.9±1.1	23.2±0.7	24.8±1.2
Creatinine (mg/dl)	0.75±0.09	0.95±0.06	1.12±0.05*	0.68±0.04	0.57±0.05
No. of rats	5	5	5	5	5
U-excre. (ml/24hr)	14.2±1.1	8.0±0.6*	12.4±2.5	15.6±1.6	11.0±1.9
U-pH	6.65±2.0	6.42±0.04	6.77±0.12	6.55±0.11	6.50±0.20
U-osmolarity (mOsm/l)	1302±110	2352±253*	1182±115	1205±183	1281±108
U-Al-P (U/24hr/rat)	4.5±0.3	8.7±1.7	16.5±3.0*	10.6±4.2	39.1±19.4*
U-LZM (μg/24hr/rat)	3.3±0.6	3.8±2.0	4.9±2.2	3.3±0.3	7.2±4.6
U-protein	±(5)	±(4)+(1)	±(5)	±(5)	+(4)++(1)
U-glucose	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
U-ketone	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
U-blood	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
U-urobilinogen	±(5)	±(5)	±(5)	±(5)	±(5)
U-sediments	no change	no change	no change	no change	no change
No. of rats	10	10	10	10	9
Kidney level of drug	—	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

\* : Significant difference from the control (p&lt;0.05)

n.d.=not detectable

Table 4 Body and kidney weights in male rats treated intravenously with CFX, CET or CER.

Day	Compound Dose(mg/kg)	Cont.	CFX		CET	CER
			600	3000	3000	600
No.	No.	3	3	3	3	3
1	BW	173.7 ± 3.3	176.3 ± 7.5	172.0 ± 0.6	169.2 ± 1.2	172.3 ± 1.3
	Kidney(a)	0.80±0.03	0.78±0.01	0.75±0.01	0.79±0.02	0.85±0.00
		(b)	0.46±0.03	0.44±0.02	0.44±0.01	0.47±0.02
7	BW	195.3 ± 7.3	198.3 ± 5.2	193.3 ± 4.4	193.7 ± 4.2	194.0 ± 4.5
	Kidney(a)	0.91±0.07	0.92±0.03	0.91±0.03	0.96±0.01	1.00±0.01
		(b)	0.46±0.02	0.46±0.01	0.47±0.01	0.50±0.01
	No.	10	10	10	10	9
21	BW	316.4 ± 3.8	314.2 ± 4.2	298.6 ± 4.3*	300.0 ± 3.6*	288.9 ± 4.4*
	Kidney(a)	1.19±0.02	1.18±0.02	1.18±0.02	1.27±0.03*	1.26±0.02*
		(b)	0.38±0.08	0.38±0.01	0.40±0.01	0.42±0.01*

\* : Significant difference from control (p&lt;0.05)

(a) : Absolute weight

(b) : Relative weight

Table 5 Pathological findings in male rats treated intravenously with CFX, CET or CER.

Days	1			7			21					
	Compounds			CFX			CET			CER		
	Cont.	CFX	CET	Cont.	CFX	CET	Cont.	CFX	CET	Cont.	CFX	CET
Dose(g/kg)	0.6	3	3	0.6	3	3	0.6	3	3	0.6	3	3
No.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	10	10	10
Focal areas of proximal tubular epithelial regeneration	0	0	0	0	0	0	1*	3	3	0	0	0
Appearance of basophilic granules in proximal tubules	0	0	0	0	0	0	±	±	±~+	0	0	0
Desquamated epithelia in tubules in outer medulla	0	0	0	0	0	0	+	+	+	2	0	0
										±~+		

\* : No. of positive case

Fig. 3 Kidney from a rat of control group. No noticeable change. (H.E. ×100)

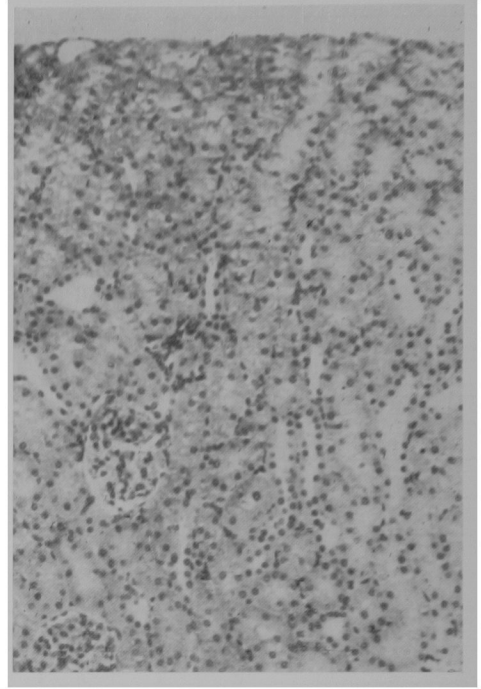


Fig. 4 Kidney from a rat receiving CFX 3000 mg/kg for 7 days. No noticeable change. (H.E. ×100)

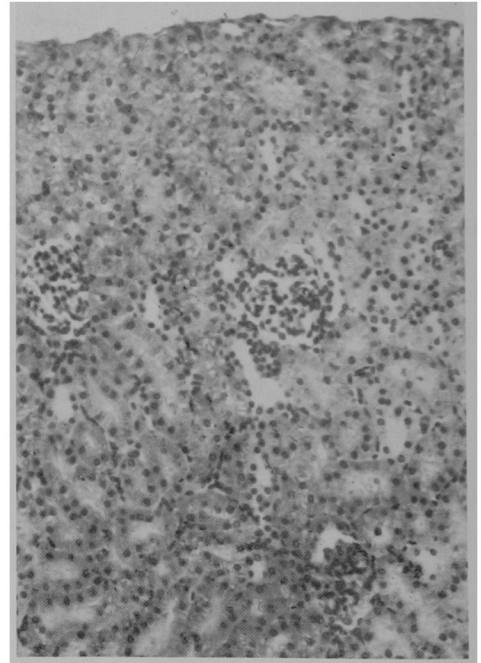


Fig. 5 Kidney from a rat receiving CET 3000 mg/kg for 7 days. Focal subcapsular areas of proximal tubular epithelial regeneration (↑), (H.E. ×100)

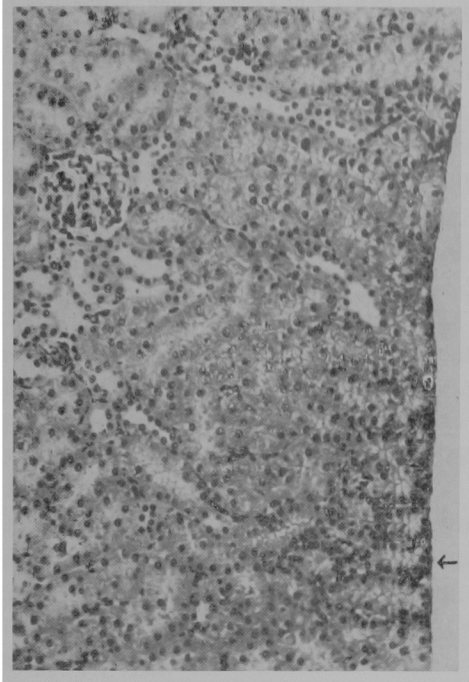


Fig. 7 Kidney from a rat receiving CER 600 mg/kg for 7 days. Appearance of small granules within proximal tubular lumen. (H.E. ×100)

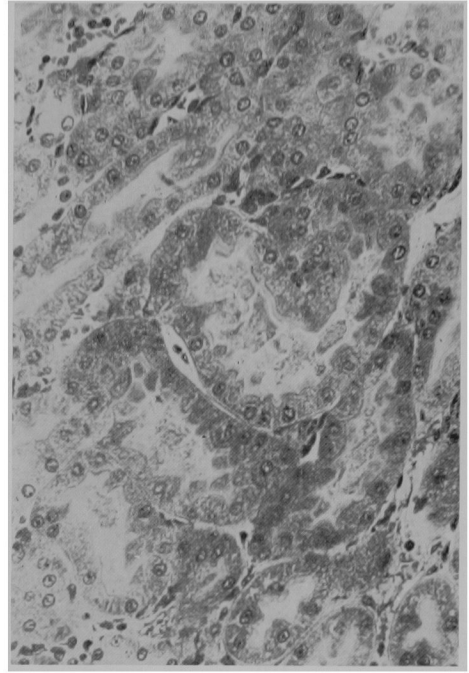


Fig. 6 Kidney from a rat receiving CER 600 mg/kg for 7 days. Focal subcapsular areas of proximal tubular epithelial regeneration (↑), (H.E. ×100)

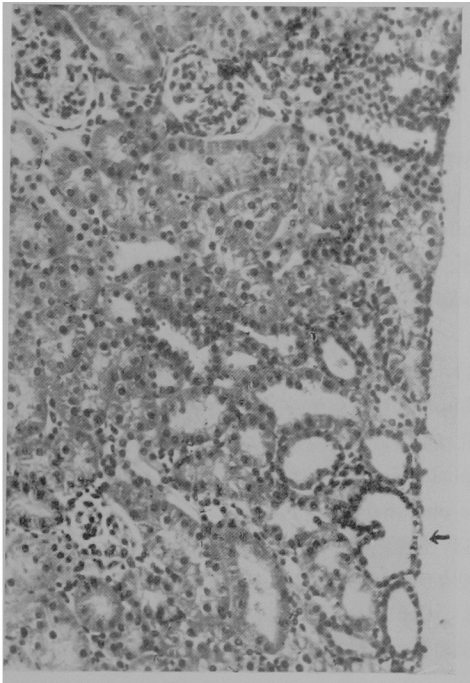


Fig. 8 Kidney from a rat receiving CER 600 mg/kg for 7 days. Appearance of desquamated epithelia within tubular lumen in outer medullary zone. (H.E. ×100)

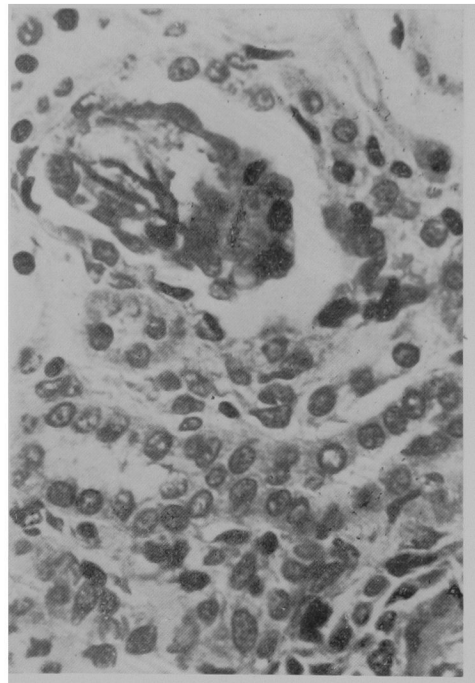


Fig. 9 Kidney from a rat receiving a single injection of CER 600mg/kg. No notable change. (H.E.  $\times 100$ )

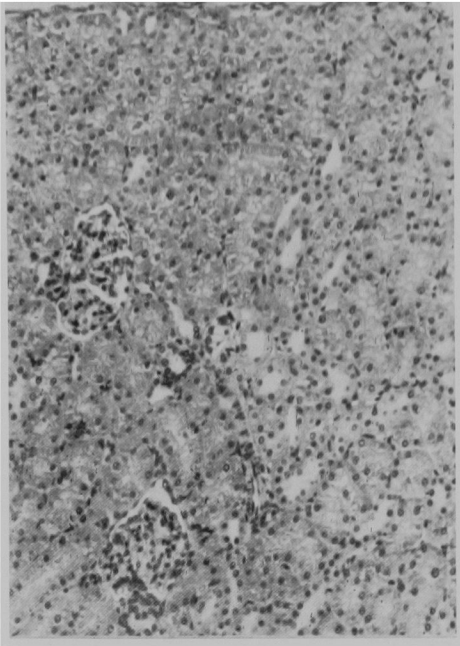
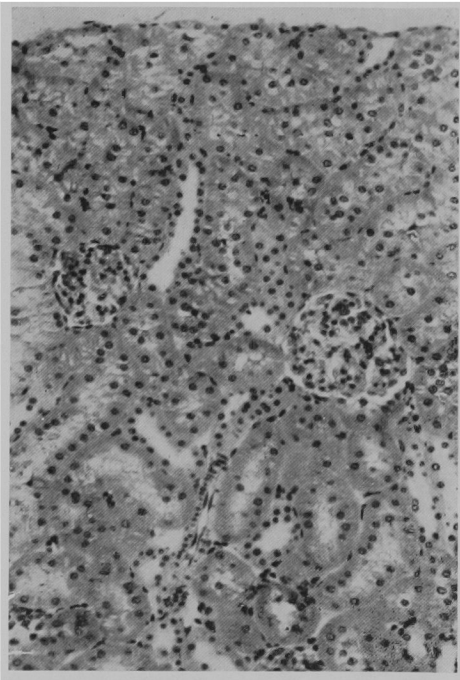


Fig. 10 Kidney from a rat receiving CER 600 mg/kg for 21 days. No notable change. (H.E.  $\times 100$ )



AI-Pの上昇は軽度であり、しかも腎組織に変化がみられなかったことから、尿量増加に附随した変化とみなしうる。血清 creatinine の上昇については、CFX が creatinine 定量に応用される JAFFÉ 反応に干渉して false positive を呈することがすでに明らかにされている<sup>10)</sup>。

CET 群でも飲水量増加に伴うと考えられる尿量増加と尿滲透圧低下がみられた。しかし本群で腎重量の増加と7日間投与後屠殺例の一部に極めて軽度ながらも腎皮質近位尿細管の再生像が認められたことは、CET 投与初期に軽微な腎障害の存在した可能性を示唆するものであろう。

CER 群では尿量の変化を伴わない尿中 AI-P の著増、尿蛋白陽性例および腎重量の増加など腎機能障害を示唆する所見がえられ、組織学的には7日間投与後屠殺例のすべてに腎皮質近位尿細管の軽度ないし中等度の再生像と腎髓質外側部尿細管腔内に脱落上皮の存在が認められた。このことは CER の毒性変化として報告されている尿細管の壊死が軽度<sup>11)</sup>ではあるが投与1日目から7日目の間に出現したことを示すものであろう。しかしながら21日間投与例では CET および CER 群ともに変化は認められなかった。HOUGHTONら<sup>12)</sup>は rat に対する Gentamicin 投与実験で、尿細管壊死後に再生してくる未熟な上皮が連続して投与される Gentamicin の腎障害性に対して感受性を示さなくなることを明らかにした。CET, CER の21日間投与例で変化がみられなかったことも同様の原因によるものと思われる。

### 結 語

Cefoxitin (600 および 3,000 mg/kg/日), Cephalothin (3,000 mg/kg/日) および Cephaloridine (600 mg/kg/日) を雄 rat 尾静脈内に21日間連続投与し、腎におよぼす影響を比較検討した結果、以下の結論をえた。

1) 一般観察では Cefoxitin 高用量群および Cephalothin 群で実験初期に呼吸促迫、自発運動の減少、軟便排泄、体重増加抑制ならびに飲水量増加が、また Cephaloridine 群では体重増加抑制および死亡1例が観察された。

2) 腎機能検査では Cefoxitin 高用量群および Cephalothin 群に尿量増加と尿滲透圧低下がみられたが、この変化は高張液大量投与によるものと考えられた。一方 Cephaloridine 群では尿蛋白陽性例の増加と尿中 alkaline phosphatase の上昇が認められた。

3) 各薬剤投与24時間後の腎内濃度は、1, 7, 21日間投与例のいずれにおいても定量限界以下であった。

4) Cephalothin および Cephaloridine 群の21日間投与例の腎に絶対重量および相対重量の有意の増加が認め



られた。

5) 腎の病理組織学的検索では, Cephaloridine 7日間投与の3/3例で近位細管上皮細胞の再生がみられ, さらに2/3例の近位尿細管腔内に弱塩基性顆粒状物質の出現と髓質外部部の尿細管腔内に脱落上皮による充填が観察された。上皮の再生, 塩基性顆粒状物質の出現は Cephalothin 7日間投与の1/3例でも極めて軽度ながら認められた。

一方 Cefoxitin 投与例では全期間を通じて何ら認むべき異常所見はえられなかった。

6) 以上のように, CFX は 600~3,000 mg/kgを21日間 rat に連続静注しても腎毒性作用は認められず, 2, 3の cephalosporin 剤にくらべても腎に対する影響は極めて弱いものと判定した。

稿を終るに臨み本研究のため終始ご協力戴いた第一製薬研究所古浜和久氏に深謝する。

#### 文 献

- 1) LEATHWOOD, P.D. & D.T. PLUMMER: Enzymes in rat urine. 1. A metabolism cage for the complete separation of urine and feces. *Enzymologia* 37: 240, 1969
- 2) LITWACK, G.: Photometric determination of lysozyme activity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 89: 401, 1955
- 3) ATOKINSON, R.M.; J.P. CURRIE, B. DAVIS, D.A.H. PRATT, H.M. SHARP & E.G. TOMICH: Acute toxicity of cephaloridine, an antibiotic derived from cephalosporin C. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 8: 398, 1966
- 4) 倉本昌明, 石村泰子, 森本順子, 李 雄毅, 松村博: Cephaloridine (CER) の実験動物に対する毒性試験 急性, 亜急性ならびに慢性毒性. *Jap. J. Antibiotics* 29: 735, 1976
- 5) PERKINS, R.L.; M.A. APICELLA, IN-SUNG LEE, F.E. CUPAGE & S. SASLAW: Cephaloridine and cephalothin: Comparative studies of potential nephrotoxicity. *J. Lab. & Clin. Med.* 71: 75, 1968
- 6) LEE, C.C.; E.B. HERR & R.C. ANDERSON: Pharmacological and toxicology on cephalothin. *Clin. Med.* 70: 1123, 1963
- 7) WRIGHT, P.T. & D.T. PLUMMER: The use of urinary enzyme measurements to detect renal damage caused by nephrotoxic compounds. *Biochem. Pharmacol.* 23: 65, 1974
- 8) 鈴木良雄, 伊奈圭子, 原田美登里, 山上一香: 実験的 nephrotic rat に関する薬理学的研究. *日薬理誌* 48: 572, 1972
- 9) RAAB, W.P.: Diagnostic value of urinary enzyme determinations. *Clin. Chem.* 18: 5, 1975
- 10) FURUHAMA, K.; S. TAKAYAMA, T. ONODERA & T. AKIMOTO: Influences of cephalosporins on several serum chemical values. *J. Toxicol. Sci.* 2: 82, 1977
- 11) 小林千鶴子: 抗生剤の腎毒性にかんする実験的研究. *慈医誌* 89: 46, 1974
- 12) HOUGHTON, D.C.; M. HARTNETT, M. CAMPBELL-BOSWELL, G. PORTEE & W. BENNET: A light and electron microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats. *Am. J. Pathol.* 82: 589, 1976

## NEPHROTOXIC STUDY OF CEFOXITIN, CEPHALOTHIN AND CEPHALORIDINE IN THE RAT

YASUSHI UEDA, ATSUSHI SAITO, MASAHISA OMORI, KOYA SHIBA,  
TAKEHISA YAMAJI and HIRONOBU IHARA  
Second Department of Internal Medicine,  
The Jikei University School of Medicine

Cefoxitin (600 or 3,000 mg/kg/day), cephalothin (3,000 kg/day) or cephaloridine (600 mg/kg day) was administered intravenously to rats for consecutive 21 days, and their effects were examined on renal function and morphology.

1) Rats given the higher dose of cefoxitin exhibited increased water consumption, hypotonic polyuria and a slight increase of urinary AI-P excretion, but no morphological changes were observed in the kidney. A lower dose of cefoxitin did not affect renal function and morphology.

2) Rats treated with cephalothin showed increased water consumption, hypotonic polyuria and an increase in kidney weight. Histologically, the kidney showed very slight regeneration of proximal tubular epithelia after 7 days of treatment.

3) When cephaloridine was given, rats displayed proteinuria, a considerable increase in urinary AI-P excretion and increase in kidney weight. Histological examination of the kidney revealed a slight to moderate regeneration of proximal tubular epithelia, appearance of basophilic granules in the tubules and desquamated epithelia in the tubules of outer medulla.

4) The above results suggest that the renal effect of cefoxitin is practically negligible or extremely mild compared with those of other cephalosporins.