

Cefoxitin の安全性に関する研究

第3報 Cefoxitin, Cephalothin, Cephaloridine の利尿剤
または血漿増量剤併用時におけるラット腎障害性

古浜和久・高山 敏・加藤道幸・山田明甫・小野寺威・秋元 健

第一製薬株式会社研究所

最近臨床において、ある種の抗生物質と利尿薬や血漿増量剤の併用による腎障害発症の危険性が指摘されている¹⁾²⁾。さらにこれに関連した基礎実験で Cephaloridine³⁾⁴⁾⁵⁾、Cephalothin³⁾⁴⁾⁵⁾、Cefazolin⁶⁾⁷⁾、Cephacetrile⁸⁾、Colistin⁵⁾、Kanamycin⁵⁾ と furosemide の併用あるいは Kanamycin と dextran と arginate-Na⁹⁾ との併用が、抗生物質の腎障害閾値下用量で動物に腎障害を誘発することが明らかにされた。

第1報において¹⁰⁾、われわれは30日あるいは6カ月連続静注による長期毒性試験により Cefoxitin (CFX) 単独投与ではラット腎に機能的および器質的な影響を与えないことを明らかにした。今回はさらに CFX, Cephalothin (CET) および Cephaloridine (CER) の furosemide, furosemide-glycerol 併用時における腎障害性を比較検討するとともに、CFX の dextran 併用時における腎障害性についても検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬物

Cefoxitin-Na (CFX, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories), Cephalothin-Na (CET, 塩野義) Cephaloridine-Na (CER, 塩野義), furosemide (日本ヘキスト), glycerol (半井化学), dextran (分子量約40,000, 大五栄養化学) を用いた。

CFX, CET および CER は生理食塩水に溶解後ミリポアフィルターで濾過滅菌して使用した。Furosemide および dextran は市販の注射液をそのまま使用し、また glycerol は同容量の生理食塩水で希釈して用いた。

2. 実験方法

1) Cephalosporin 剤と furosemide および furosemide-glycerol との併用実験

生後7週前後の JCL-SD 系雄ラット65匹を5匹ずつ下記の13群に分け、所定の薬物を各1回投与した。実験は2回に分けて行ないその都度対照群を設けた。

- (1) 対照群：生理食塩水 10 ml/kg, i.v.
- (2) F群：furosemide 100 mg/kg, s.c.
- (3) F+G 群：furosemide+glycerol 1 ml/kg, s.c.
- (4) CFX 群：CFX 1,000 mg/kg, i.v.
- (5) CFX+F 群：CFX+furosemide

- (6) CFX+F+G 群：CFX+furosemide+glycerol
- (7) CET 群：CET 1,000 mg/kg, i.v.
- (8) CET+F 群：CET+furosemide
- (9) CET+F+G 群：CET+furosemide+glycerol
- (10) 対照群：生理食塩水 10 ml/kg, i.v.
- (11) CER 群：CER 1,000 mg/kg, iv.
- (12) CER+F 群：CER+furosemide
- (13) CER+F+G 群：CER+furosemide+glycerol

処置後ラットを代謝ケージに入れ、48時間飼育した。24および48時間後に尿を採取し、尿量、浸透圧(Advanced 浸透圧計)、Alkaline-phosphatase (Al-P, 尿を1夜透析後 KIND-KING 変法) Lysozyme (LZM, LIT-WACK¹¹⁾ および OSSERMAN¹²⁾ の法) を測定した。また投与直後と翌日の新鮮尿(4時間尿)につき蛋白、糖、ケトン体、潜血(ウロラプスティクス)を検査した。

48時間後エーテル麻酔下に頸動脈より採血し、血清尿素窒素(UN, ウレアーゼインドフェノール法)およびクレアチニン(FOLIN-WU 法)を測定した。

採血後直ちに左右の腎を摘出して、肉眼的に観察するとともに重量を測定した。ついて Susa 液固定後パラフィン切片とし、hematoxylin-eosin 染色および PAS 染色を施し組織学的に検索した。

2) CFX と dextran との併用実験

生後7週の JCL-SD 系ラット20匹を5匹ずつ4群に分け、所定の薬物を7日間連続静脈内に投与した。

- (1) 対照群：生理食塩水 20 ml/kg/day, i.v.
- (2) CFX 群：CFX 1,000 mg/kg/day, i.v.
- (3) Dextran 群：dextran 20 ml/kg/day, i.v.
- (4) CFX+Dextran 群：CFX+dextran

最終投与後、新鮮尿(4時間尿)および24時間尿を採取し、ついてエーテル麻酔下に採血を行ない1)の実験と同様に検査した。さらに腎を摘出し、肉眼的観察、重量測定および組織学的検索を行なった。

II. 実験成績

1. Cephalosporin 剤と furosemide および furosemide-glycerol 併用時の腎障害性

1) 血清 UN およびクレアチニン値
各投与群における血清 UN およびクレアチニンの値は

Table 1 に示すとおりである。F 群, F+G 群, CFX 群, CFX+F 群, CFX+F+G 群, CET 群, CET+F 群および CET+F+G 群では血清 UN, クレアチニンともに対照群と大差ない値を示した。しかし CER 群では血清 UN, クレアチニンともに顕著に (2~3 倍) 上昇し, CER+F 群および CER+F+G 群では, さらにこれらの変化が強められた。

2) 尿の定量的検査値

各投与群の尿量, 浸透圧, AI-P および LZM 値を Table 2, 3 に示す。

はじめの 0~24 時間 (Table 2) では, F 群および F+G 群に furosemide の利尿作用に基づく著しい尿量増加, 浸透圧低下および尿 AI-P の上昇が認められたが, LZM 値については対照群と同様検出限界以下であった。CFX 群および CET 群では, いずれの検査値も対照群と差がなかったが, CFX+F 群, CFX+F+G 群, CET+F 群および CET+F+G 群では, F 群や F+G 群と全く同様の変化が認められた。しかし furosemide を投与した各群の変化は 24~48 時間尿では, ほぼ消失していた (Table 3)。

一方 CER 群, CER+F 群および CER+F+G 群では 0~24 時間尿において furosemide 併用の有無にかかわらず, F 群や F+G 群と同様の変化がみられると同時に尿 LZM の上昇も随伴して認められた。またこれらの変化は, 24~48 時間尿にも継続して認められた (Table 3)。

Table 1 Serum urea nitrogen and creatinine in rats treated with cefoxitin or other cephalosporins alone or in combination with furosemide and glycerol

Group	Urea nitrogen (mg/100ml)	Creatinine (mg/100ml)
Control	21.9 ± 0.7	0.39 ± 0.05
F	22.3 ± 1.1	0.33 ± 0.06
F+G	19.5 ± 2.3	0.34 ± 0.03
CFX	22.2 ± 1.5	0.34 ± 0.03
CFX+F	21.6 ± 0.5	0.30 ± 0.02
CFX+F+G	23.9 ± 1.6	0.42 ± 0.04
CET	19.0 ± 1.4	0.39 ± 0.05
CET+F	23.7 ± 1.6	0.34 ± 0.05
CET+F+G	23.4 ± 2.9	0.37 ± 0.05
Control	19.0 ± 1.2	0.41 ± 0.06
CER	52.3 ± 12.8*	0.90 ± 0.18*
CER+F	86.0 ± 10.3*	1.58 ± 0.31*
CER+F+G	142.4 ± 19.2*	3.30 ± 0.52*

* : Statistically significant from control ($p < 0.05$)

Five rats were used for each group.

F : furosemide 100mg/kg s.c.,

G : glycerol 1ml/kg s.c., CFX : cefoxitin 1000mg/kg i.v.,

CET : cephalothin 1000mg/kg i.v.,

CER : cephaloridine 1000mg/kg i.v.

Table 2 Quantitative tests of 0-24 hour urine in rats treated with cefoxitin or other cephalosporins alone or in combination with furosemide and glycerol

Group	Volume (ml)	Osmolarity (mOsm/l)	Alkaline phosphatase (U)	Lysozyme (μ g/ml)
Control	5.1 ± 0.8	1530 ± 112	4.4 ± 1.0	n.d.
F	23.6 ± 1.0*	713 ± 50*	8.2 ± 0.5*	n.d.
F+G	28.3 ± 1.8*	438 ± 44*	17.5 ± 1.9*	n.d.
CFX	7.4 ± 1.2	1524 ± 193	11.1 ± 2.5	n.d.
CFX+F	26.4 ± 1.8*	433 ± 35*	11.4 ± 0.4*	n.d.
CFX+F+G	22.8 ± 3.3*	430 ± 19*	9.2 ± 1.3*	n.d.
CET	8.4 ± 1.2	1381 ± 69	7.0 ± 1.6	n.d.
CET+F	23.7 ± 2.9*	392 ± 39*	10.1 ± 2.1*	n.d.
CET+F+G	20.1 ± 2.4*	465 ± 36*	8.8 ± 1.0*	n.d.
Control	9.6 ± 1.7	1454 ± 104	5.5 ± 1.0	n.d.
CER	22.0 ± 3.9*	406 ± 58*	24.0 ± 3.5*	9.0 ± 1.0*
CER+F	24.2 ± 1.3*	409 ± 29*	49.1 ± 14.0*	9.6 ± 3.5*
CER+F+G	23.7 ± 1.4*	384 ± 19*	78.0 ± 21.4*	7.7 ± 3.1*

* : Statistically significant from control ($p < 0.05$)

n.d. : not detectable (< 5)

3) 尿の定性的検査値

各投与群における尿蛋白, 糖, ケトン体および潜血の検査成績は, Table 4 に示すとおりで投与直後 (0~4 時間) の尿では, glycerol を併用した各群が尿潜血陽性を示したほかには, 変化は認められなかった。投与翌日 (24~48時間) の尿では, CFX や CET を投与した各群では変化が認められなかったが, CER 群に尿蛋白増加

がみられ, CER+F 群および CER+F+G 群では, さらに尿糖陽性も認められた。

4) 腎重量および腎の病理学的所見

各薬物投与後48時間における腎重量および腎の病理学的所見を Table 5 および Fig. 1~9 に示す。

腎重量に関しては, F+G 群, CET+F 群, CET+F+G 群 および CER 群に軽度の増加が, また CER+F

Table 3 Quantitative tests of 24-48 hour urine in rats treated with cefoxitin or other cephalosporins alone or in combination with furosemide and glycerol

Group	Volume (ml)	Osmolarity (mOsm/l)	Alkaline phosphatase(U)	Lysozyme (μ g/ml)
Control	5.2 \pm 0.8	1679 \pm 121	2.8 \pm 0.2	n. d.
F	9.6 \pm 0.9*	1513 \pm 66	4.2 \pm 0.3	n. d.
F+G	10.1 \pm 3.4	966 \pm 209*	2.9 \pm 0.5	n. d.
CFX	6.6 \pm 1.6	1463 \pm 258	4.1 \pm 1.2	n. d.
CFX+F	7.8 \pm 1.4	1205 \pm 200	8.9 \pm 3.2	n. d.
CFX+F+G	9.4 \pm 3.8	1471 \pm 88	8.0 \pm 3.3	n. d.
CET	3.7 \pm 1.0	2208 \pm 453	7.8 \pm 3.2	n. d.
CET+F	12.9 \pm 1.9*	897 \pm 126	8.5 \pm 1.7	n. d.
CET+F+G	9.7 \pm 3.3	1211 \pm 153	4.1 \pm 1.0	n. d.
Control	7.1 \pm 0.8	1591 \pm 86	4.0 \pm 1.2	n. d.
CER	11.6 \pm 2.0	1118 \pm 70*	46.7 \pm 8.4*	40.0 \pm 20.0*
CER+F	27.9 \pm 6.0*	442 \pm 43*	50.4 \pm 1.6*	41.5 \pm 20.0*
CER+F+G	28.4 \pm 2.8*	437 \pm 23*	143.1 \pm 50.4*	42.3 \pm 22.9*

* : Statistically significant from control (p<0.05)

Table 4 Qualitative tests of urine in rats treated with cefoxitin or other cephalosporins alone or in combination with furosemide and glycerol

Group	0-4 hr urine				24-28 hr urine			
	Pro	Glu	Ket	Bld	Pro	Glu	Ket	Bld
Control	-	-	-	-	±	-	-	-
F	-	-	-	-	±	-	-	-
F+G	+	-	-	++	±	-	-	-
CFX	±	-	-	-	±	-	-	-
CFX+F	-	-	-	-	±	-	-	-
CFX+F+G	±	-	-	++	±	-	-	-
CET	±	-	-	-	±	-	-	-
CET+F	-	-	-	-	±	-	-	-
CET+F+G	±	-	-	++	±	-	-	-
Control	±	-	-	-	±	-	-	-
CER	+	-	-	-	++	-	-	-
CER+F	±	-	-	-	++	+	-	-
CER+F+G	+	-	-	++	+++	+++	-	-

± very slight, + slight, ++ moderate, +++ severe

Pro : protein, Glu : glucose, Ket : ketones, Bld : blood

Table 5 Pathological changes of kidneys in rats treated with cefoxitin or other cephalosporins alone or in combination with furosemide and glycerol

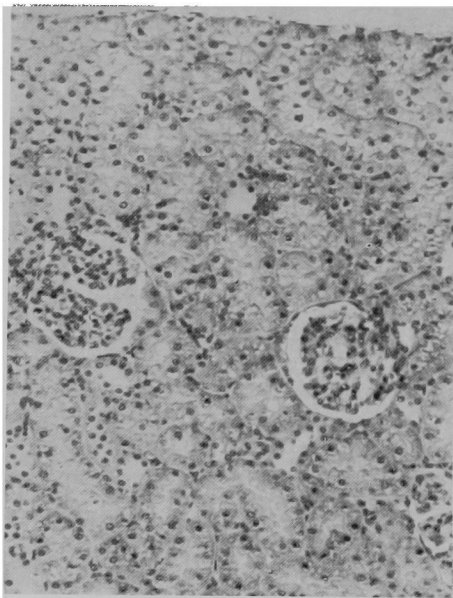
Group	Kidney weight (% body wt.)	Pathological changes		
		Dilation of proximal tubules	Necrosis of tubular epithelia	Hyaline casts
Control	0.89 ± 0.03	—	—	—
F	0.96 ± 0.02	+	—	—
F+G	1.06 ± 0.04*	+	—	—
CFX	0.91 ± 0.02	—	—	—
CFX+F	0.95 ± 0.03	+	—	—
CFX+F+G	0.96 ± 0.02	+	—	—
CET	0.99 ± 0.02	—	—	—
CET+F	1.00 ± 0.03*	+	—	—
CET+F+G	1.00 ± 0.01*	+	—	—
Control	0.80 ± 0.03	—	—	—
CER	1.05 ± 0.05*	+	++	+
CER+F	1.18 ± 0.09*	+	++	++
CER+F+G	1.18 ± 0.05*	+	+++	++

* : Statistically significant from control ($p < 0.05$)

群および CER+F+G 群に中等度の増加がそれぞれ認められた。

腎の病理学的所見では、CFX 群および CET 群では異常な変化は認められなかった (Fig. 1 および 4)。F 群 (Fig. 2), F+G 群 (Fig. 3), CFX+F 群 (Fig. 5), CFX+F+G 群 (Fig. 6), CET+F 群および CET+F

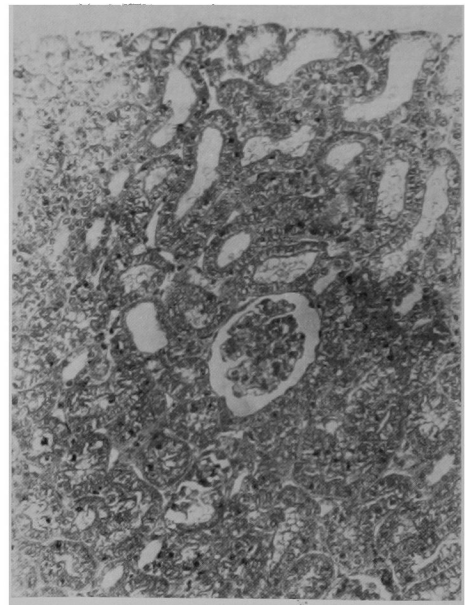
Fig. 1 Kidney-control



No noticeable change. H-E (×100)

+G 群 (Fig. 7) においては、肉眼的に変化が認められなかったが、組織学的には、近位尿細管腔の軽度の拡張が各群同程度に認められた。一方、CER 群では、肉眼的に腎の腫大、軟化、褪色微白色巣の密発が観察され、組織学的にも皮質尿細管のびまん性壊死、間質にリンパ球、線維芽細胞を主とする細胞反応、遠位尿細管に多数

Fig. 2 Kidney-furosemide(F)



Note focal areas of tubular dilation. H-E (×100)

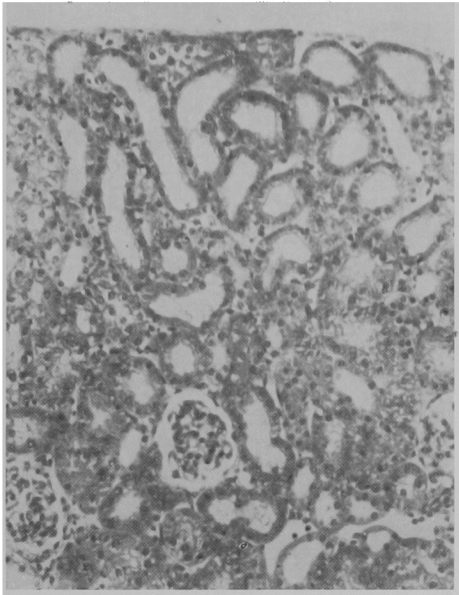
の硝子円柱が認められた。CER+F 群および CER+F+G 群では CER 群の変化がさらに強められていた (Fig. 8 および 9)。

2. CFX と dextran 併用時の腎障害性

CFX と dextran を単独または併用して、7日間連続静注した際の血液、尿および腎の検査所見を Table 6 および Fig. 10~12 に示す。

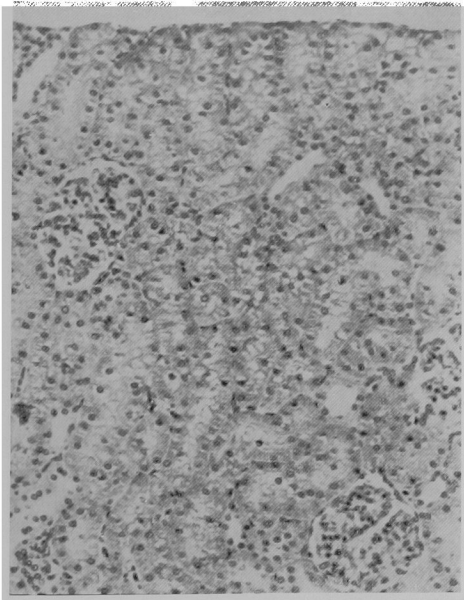
CFX 単独投与群 (CFX 群) の血液、尿の検査値およ

Fig. 3 Kidney-furosemide+glycerol (F+G)



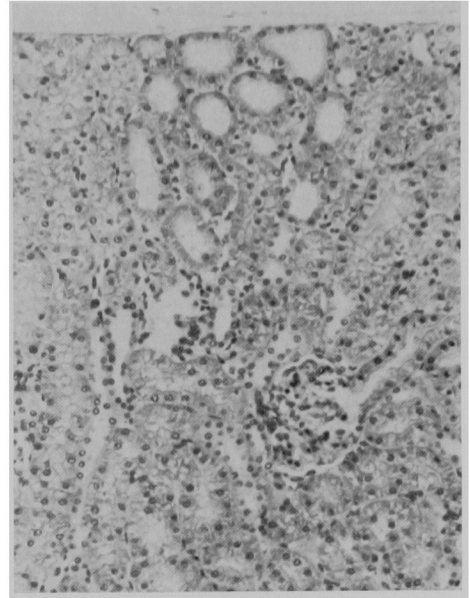
Note focal areas of tubular dilation. H-E (×100)

Fig. 4 Kidney-CFX



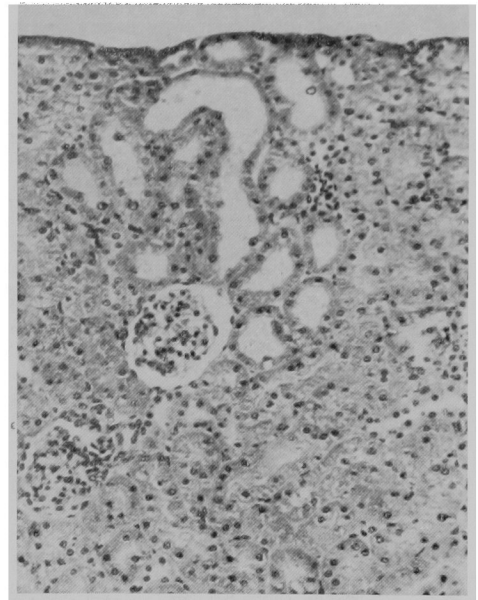
No noticeable change. H-E (×100)

Fig. 5 Kidney-CFX+F



Note focal areas of tubular dilation. H-E (×100)

Fig. 6 Kidney-CFX+F+G

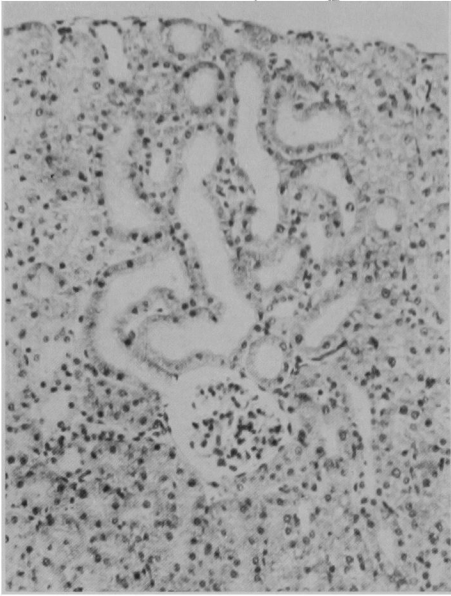


Note focal areas of tubular dilation. H-E (×100)

び腎組織所見では対照群と比較して変化が認められなかった。Dextran 単独投与群 (D 群) では、尿量の増加、尿浸透圧の低下、尿 AI-P の増加、尿糖の増加が認められ、腎の組織検索では、近位尿細管上皮の軽度の空胞変性および水腫性膨化が認められ、上皮細胞の核濃縮を示

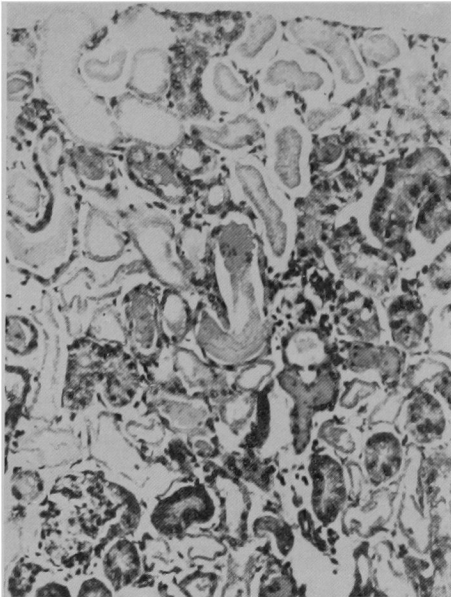
す尿細管群が島状に散見された (Fig. 11)。一方両者を併用した群 (CFX+D 群) においては、血液、尿検査値、腎の組織変化 (Fig. 12) とも D 群と大差なく、併用による腎障害性の増強効果は認められなかった。

Fig. 7 Kidney-CET + F + G



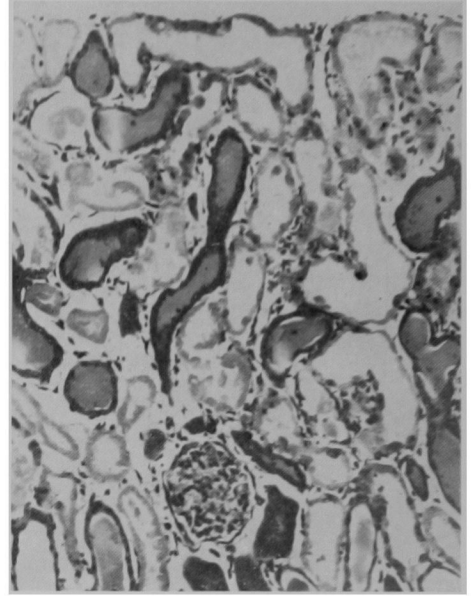
Note focal areas of tubular dilation.
H-E ($\times 100$)

Fig. 8 Kidney-CER



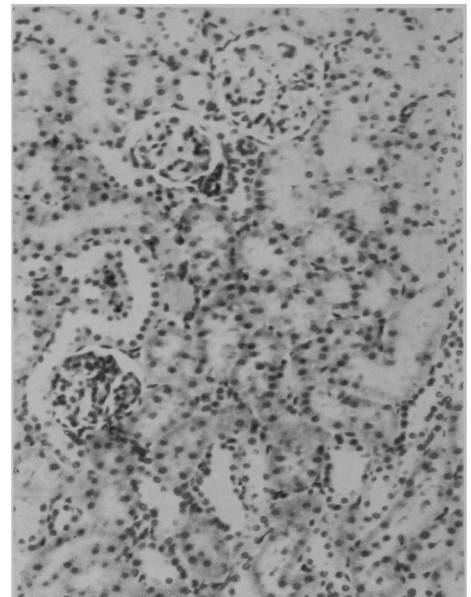
Note tubular necrosis. H-E ($\times 100$)

Fig. 9 Kidney-CER + F + G



Note extensive tubular necrosis.
H-E (> 100)

Fig. 10 Kidney-CFX (7 days)



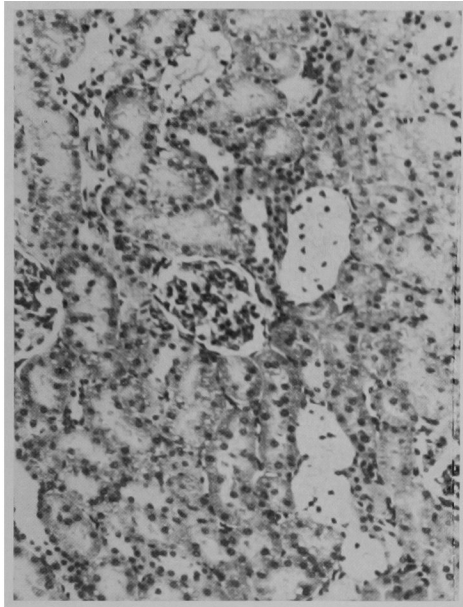
No noticeable change. H-E ($\times 100$)

考 察

抗生物質は臨床使用に際し、しばしば他の薬剤と併用されるが、最近利尿薬や血漿増量剤との併用が、腎障害

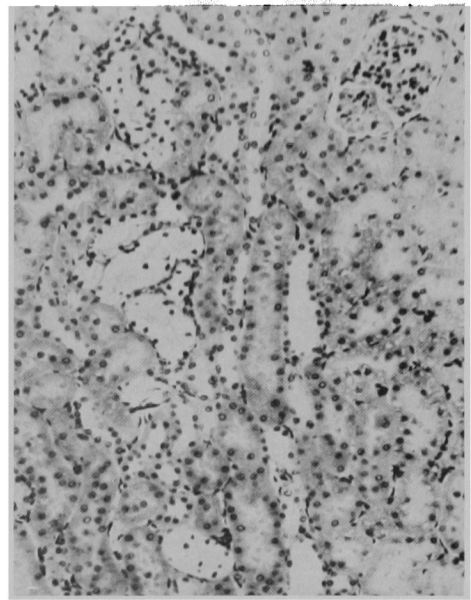
を誘発あるいは増悪させる可能性のあることが指摘されている。また実験的にも利尿薬と併用投与すると cephalosporin 剤単独では作用を示さない用量で腎障害を誘発

Fig. 11 Kidney-dextran (7 days)



Note vacuolar degeneration of proximal tubular epithelia. H-E (×100)

Fig. 12 Kidney-CFX + dextran (7 days)



Note vacuolar degeneration of proximal tubular epithelia. H-E (×100)

Table 6 Renal function and morphology in rats treated with cefoxitin alone or in combination with dextran

Parameter	Group			
	Control	CFX	Dextran	CFX+Dextran
Serum				
Urea nitrogen (mg/100ml)	20.4 ± 0.3	21.0 ± 0.9	19.0 ± 1.4	23.7 ± 2.3
Creatinine (mg/100ml)	0.34 ± 0.07	0.35 ± 0.05	0.37 ± 0.01	0.36 ± 0.05
Urine				
Volume (ml/24hr)	9.1 ± 0.6	8.8 ± 0.3	19.0 ± 2.6*	21.9 ± 3.4*
Osmolarity (mOsm/l)	1539 ± 222	1377 ± 146	715 ± 83*	749 ± 75*
Al-P (U/24hr)	3.6 ± 1.8	8.7 ± 1.7	46.5 ± 35.3*	32.6 ± 10.1*
Lysozyme	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Protein	±	±	±	±
Glucose	—	—	+++	+++
Ketones	—	—	—	—
Blood	—	—	—	—
Kidney				
Weight (% body wt.)	0.85 ± 0.02	0.89 ± 0.02	0.86 ± 0.02	0.84 ± 0.02
Pathological change (vacuolar degeneration of proximal tubular epithelia)	—	—	+	+

*: Statistically significant from control (p < 0.05)

Five rats were used for each group. CFX: cefoxitin 1000mg/kg × 7 days i.v.

Dextran: dextran 20ml/kg × 7 days i.v.

し、この際 glycerol を前処置すると腎障害をさらに悪化させることが示されている。

従って、cephalosporin 系薬剤の開発に際して、このような薬剤使用時の腎毒性をしらべることは、臨床適用のための重要な情報を与えるだけでなく、この種の薬剤の腎毒性を鋭敏に把握する意味でも重要と思われる。

今回われわれは、CFX の安全性研究の一環として furosemide, furosemide-glycerol 併用時における CFX, CET および CER のラット腎に対する影響を検討した。その結果前述のような結果が得られたが、これを各投与群毎に整理し、以下に考察する。

まず CFX 1,000 mg/kg の単独投与では、血清 UN, クレアチニン、尿量、尿浸透圧、尿 AI-P, LZM, 蛋白等の腎機能検査値や腎の病理組織所見において薬物の影響は全く認められなかった。

一方 furosemide の単独投与では、尿浸透圧の低下、尿 AI-P の増加および腎近位尿管の拡張などが認められ、また furosemide-glycerol の併用投与では、これらの変化のほか glycerol 投与後の特徴的な変化とされる血色素尿が認められた。しかし、尿検査に関する変化は、すべて一過性であり腎の変化も軽度であった。

CFX と furosemide あるいは furosemide-glycerol との併用投与時にも、CFX を併用しない時と全く同質で同程度の変化が認められ、従って利尿薬を併用しても CFX 自身は、ラット腎障害を誘発あるいは増強しないことが明らかにされた。

また、CET についても、CFX と同様単独投与では、腎障害は全く認められず、furosemide あるいは furosemide-glycerol を併用した場合にも、軽度の腎重量増加を除いては、CET 併用による腎の機能的、器質的变化の増強は認められなかった。LINTON⁴⁾ および LOWSON ら⁵⁾ は、ラットに CET, furosemide および glycerol の併用投与により著しい血清 UN の上昇と腎尿管の壊死を認め、一方 LUSCOMBE ら⁶⁾ は、同様の実験で一過性の血清 UN の上昇と腎尿管上皮の空胞化など軽度の腎の変化を認めている。われわれの実験では、ほとんど腎障害が認められてなかったが、この原因は、ラットの年齢、系統、検査時期など実験条件の相違にもとづくものと考えられる。

しかし、CER 投与では、単独投与時において血清 UN およびクレアチニンの上昇、尿 AI-P, LZM の増加、尿蛋白高度出現などの腎機能異常所見と腎皮質のびまん性の尿管壊死や遠位尿管の硝子円柱の出現などの器質的变化が認められた。さらに furosemide および furosemide-glycerol を CER と併用すると、CER 単独時にみられた機能的、器質的变化がいずれも著しく増強され

ており、これら薬剤が CER の腎障害性を明らかに悪化させることが示唆された。前述の LINTON⁴⁾, LOWSON ら⁵⁾ および LUSCOMBE ら⁶⁾ は、CER のラット腎毒性が、furosemide や glycerol によって増強されることを認めており、また同様の現象は、マウス³⁾¹³⁾ およびウサギ⁷⁾ においても確認されている。

さて CFX については、臨床における血漿増量剤との併用の可能性や一部の aminoglycoside 系抗生物質と dextran の併用が腎障害性を増強するという実験事実⁹⁾¹⁴⁾ を考慮し、dextran との7日連続投与による併用実験も行なった。その結果、CFX 群では、腎機能、器質両面で何ら影響がみられなかった。一方 dextran 投与では多くの研究者¹⁵⁾¹⁶⁾ によって観察されているような腎尿管上皮細胞の空胞変性が認められたが、CFX+D 群でも全く同質で同程度の変化しか認められなかった。従って CFX 自身は dextran と併用しても腎障害を誘発あるいは増強しないものと考えられる。

以上の結果から、CFX は、他剤併用によって腎の感受性が亢進した状況下においても腎毒性を発現しないことが明らかになった。

結 語

Furosemide, furosemide-glycerol および dextran 投与による腎反応性亢進のラットに Cefoxitin (CFX), Cephalothin (CET) および Cephaloridine (CER) を投与し、腎に対する影響を機能、器質両面から調べ、これら3剤の腎障害性を比較検討した。

1) Furosemide あるいは furosemide-glycerol の投与により、低張尿排泄の増加、尿 AI-P の増加、腎近位尿管の拡張がみられたが、CFX をこれら薬剤と併用しても、同質同程度の変化しかみられなかった。従って、CFX 自身には腎障害を誘発あるいは増強する作用はないものと考えられる。CET についても CFX と同様併用による影響は、認められなかったが、CER は、furosemide の併用により血清 UN, クレアチニン、尿 AI-P および LZM の増加、腎尿管の壊死など著明な腎障害を誘発し、しかもこれらの変化は、glycerol の同時投与により増強された。

2) CFX と dextran とを7日間連続投与した場合、低張尿排泄増加、尿糖陽性、腎尿管上皮細胞の空胞変性がみられた。しかし同等の変化は、dextran 単独投与時にも認められているので CFX 自身の腎障害作用はないものとみなされた。

3) 以上の結果から、併用薬物による腎反応性亢進条件下でも CFX は、ラット腎に対して悪影響を及ぼさないことが確認された。

文 献

- 1) LAWSON, D. H.; R.F. MACADAM, H. SINGH, H. GAVRAS & A. L. LINTON: The nephrotoxicity of cephaloridine. *Postgrad. Med. J.* 46: 36~38, 1970
- 2) 木下康民, 山作房之輔, 平沢由平他: 薬剤による腎傷害, Kanamycin と plasma expander 併用例の検討. *最新医学* 23: 1490~1505, 1968
- 3) DODDS, M.G. & R.D. FJORD: Enhancement by potent diuretic of renal tubular necrosis induced by cephaloridine. *Br. J. Pharmac.* 40: 227~236, 1970
- 4) LINTON, A.L.; R.R. BAILEY & D.I. TURNBULL: Relative nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics in an animal model. *Canad. Med. Ass. J.* 107: 414~416, 1972
- 5) LAWSON, D.H.; R.F. MACADAM, H. SINGH, H. GAVRAS, S. HARTZ, D. TURNBULL & A.L. LINTON: Effect of furosemide on antibiotic-induced renal damage in rats. *J. Infect. Dis.* 126: 593~600, 1972
- 6) 上田 泰, 斉藤 篤, 松本文夫, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宣: 薬剤併用による腎毒性増強にかんする研究, 抗生剤と利尿剤との併用. 第19回日本腎臓学会総会予稿集 p. 306, 1976
- 7) 上田 泰, 斉藤 篤, 松本文夫, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 三枝幹文, 井原裕宣: 抗生剤の腎毒性にかんする研究 (続報), Furosemide との併用の腎に及ぼす影響について. *Chemotherapy* 25: 633, 1977
- 8) LUSCOMBE, D.K. & P.J. NICHOLLS: Possible interaction between cephacetrile and furosemide in rabbits and rats. *J. Antimicrob. Chemother.* 1: 67~77, 1975
- 9) 高橋正俊: 血漿増量剤の安全性に関する実験的研究, 特に抗生物質との併用時の腎不全予防. *福岡医誌* 65: 367~387, 1974
- 10) 高山 敏, 古浜和久, 加藤道幸, 山田明甫, 小野寺威, 小河秀正, 秋元 健: Cefoxitin の安全性に関する研究 第1報 急性, 亜急性および慢性毒性. *Chemotherapy* 26: (S-1)150~175, 1978
- 11) LITWACK, G.: Photometric determination of lysozyme activity. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* 89: 401~403, 1955
- 12) OSSERMAN, E.F. & D.P. LAWLOR: Serum and urinary lysozyme (muramidase) in monocytic and monomyelocytic leukemia. *J. Exp. Med.* 124: 921~955, 1966
- 13) JAMES, G.; W. SMITH, H. BRYANT & T. BALAZS: Enhancement of antibiotic nephrotoxicity by furosemide studies in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33: 199, 1975
- 14) 中園昌明: Kanamycin の腎毒性に関する生化学的研究. *日泌尿会誌* 62: 115~124, 1971
- 15) 木村茂三: 低分子デキストランによる浸透圧性腎症の臨床病理学的研究. *日腎誌* 6: 605~621, 1969
- 16) DIOMI, P.; J.L.E. ERICSSON, N.A. MATHESON, & J.R. SHEARER: Studies on renal tubular morphology and toxicity after large dose of dextran 40 in the rabbit. *Lab. Invest.* 22: 355~360, 1970

TOXICOLOGICAL STUDIES ON CEFOXITIN
III INFLUENCE OF CEFOXITIN, CEPHALOTHIN AND
CEPHALORIDINE IN COMBINATION WITH DIURETICS
OR PLASMA EXPANDER ON RENAL FUNCTION AND
MORPHOLOGY IN RATS

KAZUHISA FURUHAMA, SATOSHI TAKAYAMA, MICHYUKI KATO,
AKIMOTO YAMADA, TAKESHI ONODERA and TAKESHI AKIMOTO
Research Institute, Daiichi Seiyaku. Co., Ltd.

The investigation was undertaken to see how renal function and morphology change in rats when cefoxitin (CFX), cephalothin (CET) or cephaloridine (CER) were administered alone, or in combination with furosemide (F), furosemide-glycerol (F+G), or dextran (D).

1. Combined effect of cephalosporins and furosemide.

In rats receiving CFX or CET alone, no change was observed in renal function and morphology. Rats treated with F or F+G showed marked diuresis, increased AI-P excretion and dilation of the proximal tubular lumen of the kidney. Similar changes were seen in rats receiving CEX+F, CFX+F+G, CET+F or CET+F+G. However, rats treated with CER alone exhibited a remarkable renal response including increases in serum UN and creatinine, urinary lysozyme and AI-P excretion. Necrosis of the renal proximal tubular epithelia was also noted. Moreover, these changes were considerably enhanced in rats receiving CER+F or CER+F+G.

2. Combined effect of CFX and dextran.

In rats treated with CFX alone for 7 days, no changes were observed. Rats receiving D showed mild diuresis and vacuolar degeneration of renal tubular epithelia, though these changes were not enhanced in rats treated with CFX+D for 7 days.

3. The above results indicate that CFX itself is not nephrotoxic in rats when it was administered alone or in combination with furosemide or dextran.