

Cefmetazole (CS-1170) の腎毒性にかんする研究

—利尿剤併用時における他剤との比較—

増 田 裕・木 村 邦 男・岡 田 忠 彦

松 沼 尚 史・鈴 木 善 雄

三共株式会社安全性試験センター

(昭和 53 年 12 月 22 日受付)

Cefmetazole (CS-1170) と furosemide-glycerol 併用投与による腎障害をラットを用いて調べ、同時に Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cefoxitin (CFX), および Cephaloridine (CER) の 4 剤と比較検討した。

Cefmetazole 1,000 mg/kg 投与では、併用による影響はみられなかつたが、2,000 mg/kg 併用では、腎に軽度な近位尿細管上皮細胞の核の萎縮および濃縮が認められた。CEZ の 1,000 mg/kg 併用では、軽度な遠位尿細管腔の拡張がみられただけであったが、CEZ 2,000 mg/kg および CET, CFX, CER においては、尿蛋白、尿糖および血清クレアチニンの増加、腎尿細管上皮細胞の変性、壊死など著明な腎障害を誘発し、しかもこれらの変化は投与後 24~48 時間で出現した。

以上の結果から、Cefmetazole も利尿剤との併用で軽度な腎障害を発現するが、ラットに対する Cefmetazole の腎障害増強作用は、他剤に比較して、極めて弱いことが確認された。

近年抗生素と利尿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)}。

LAWSON³⁾ (1972) はラットに furosemide 50 mg/kg と 50% glycerol 2 ml/kg を投与すると極めて軽度な腎障害を発症し、これに各種抗生素を併用すると明らかに腎障害が増強されることを報告している。さらに LAWSON の方法に準じた基礎実験では Cephaloridine^{4,5)}, Cephalothin^{4,5)}, Cefazolin⁶⁾, Cefoxitin^{7,8)} などは furosemide あるいは dextran との併用によって抗生素の単一投与時の腎障害閾値下の用量で動物に腎障害を誘発することも明らかにされている。

我々は、すでに三共株式会社中央研究所で開発された Cephamycin 系抗生素 cefmetazole を単独で、ラットに 2,000 mg/kg/day 5 週間あるいは 1,000 mg/kg/day 26 週間連続静脈内投与しても腎に機能的および器質的影響を与えたことを認めている⁹⁾が、今回は本剤と利尿剤を併用した際に腎障害が顕在化されるか否かを知る目的で、LAWSON の方法に準じて cefmetazole と furosemide および glycerol 同時投与時における腎障害の有無を検討し、併せて Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cefoxitin (CFX) および Cephaloridine (CER) の成績と比較した。

実験材料および方法

1. 使用薬剤

Cefmetazole (lot PIZ-13), Cefazolin-Na (CEZ), 藤

沢), Cephalothin-Na (CET, 鳥居), Cefoxitin-Na (CFX, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories), Cephaloridine-Na (CER, 塩野義), furosemide (F, 日本ヘキスト), glycerol (G, 和光純薬) を用いた。

Cefmetazole, CEZ, CET, CFX, CER はそれぞれ注射用滅菌蒸留水で溶解し、25% 溶液として使用した。furosemide は市販の注射液 (1% 溶液) をそのまま使用し、glycerol は同用量の滅菌蒸留水で希釈して 50% 液として用いた。

2. 投与量ならびに投与法

下記の 10 群に分け、所定の薬剤を各 1 回投与した。各抗生素はそれぞれ下記用量を 1/5 静脈針にて 0.1 ml/10 秒の速度で尾静脈内へ、furosemide 50% mg/kg および 50% glycerol 2 ml/kg は 1/3 皮下針にて背部皮下へそれぞれ 1 回、ほぼ同時に投与した。

なお、furosemide 50 mg/kg + 50% glycerol 2 ml/kg (以下 F+G と略す) 群を対照として各抗生素併用群と比較した。

- (1) F+G 群(対照) : furosemide 50 mg/kg + 50% glycerol 2 ml/kg
- (2) Cefmetazole 1,000 mg/kg 群 : Cefmetazole 1,000 mg/kg + F+G
- (3) Cefmetazole 2,000 mg/kg 群 : Cefmetazole 2,000 mg/kg + F+G
- (4) CEZ 1,000 mg/kg 群 : CEZ 1,000 mg/kg

Table 1 Body weight, food intake and water intake in rats treated with cefmetazole or other cephalosporins and cephamycins in combination with furosemide and glycerol
(Mean \pm S. E. M.)

Group	Body weight (g)			Food intake (g/day)			Water intake (ml/day)		
	Before	after 24 hrs.	after 48 hrs.	Before	after 24 hrs.	after 48 hrs.	Before	after 24 hrs.	after 48 hrs.
F + G	158.8 \pm 2.3	156.5 \pm 2.2	166.0 \pm 2.8	15.2 \pm 0.4	12.1 \pm 0.5	17.8 \pm 0.8	25.2 \pm 0.8	30.2 \pm 1.4	32.4 \pm 0.8
Cefmetazole : 1, 000 + F + G	157.6 \pm 2.4	150.7 \pm 2.5	160.6 \pm 3.1	16.1 \pm 0.2	5.0 \pm 0.5*	13.8 \pm 1.0	24.8 \pm 0.4	31.4 \pm 2.0	34.2 \pm 1.1
Cefmetazole : 2, 000 + F + G	161.9 \pm 2.4	152.8 \pm 2.5	161.8 \pm 4.7	11.8 \pm 0.5	4.9 \pm 0.7*	9.8 \pm 1.1*	25.9 \pm 0.6	31.2 \pm 2.4	38.2 \pm 2.5
CEZ : 1, 000 + F + G	161.3 \pm 2.2	155.8 \pm 3.0	161.6 \pm 2.2	12.7 \pm 1.2	6.8 \pm 0.7*	9.2 \pm 1.1*	26.6 \pm 1.3	28.6 \pm 1.3	38.2 \pm 2.5
CEZ : 2, 000 + F + G	164.1 \pm 2.4	148.9 \pm 2.3	163.8 \pm 3.1	12.0 \pm 0.7	1.4 \pm 0.3*	9.6 \pm 1.4*	29.8 \pm 2.5	30.5 \pm 1.9	34.2 \pm 2.0
CET : 1, 000 + F + G	158.5 \pm 1.5	144.1 \pm 2.3*	153.0 \pm 5.1	12.2 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5*	7.2 \pm 1.3*	25.3 \pm 3.3	32.9 \pm 3.3	38.4 \pm 2.4
CET : 2, 000 + F + G	161.5 \pm 1.7	144.1 \pm 1.7*	151.6 \pm 2.7	13.1 \pm 1.2	0.8 \pm 0.5*	5.6 \pm 1.1*	24.7 \pm 0.8	33.9 \pm 2.9	39.0 \pm 3.2
CFX : 1, 000 + F + G	161.1 \pm 2.1	149.5 \pm 2.2	156.4 \pm 3.7	10.8 \pm 0.4	2.9 \pm 1.1*	10.4 \pm 1.3	23.7 \pm 1.8	29.7 \pm 3.0	38.4 \pm 2.4
CFX : 2, 000 + F + G	162.8 \pm 1.5	148.8 \pm 1.7	157.8 \pm 1.6	12.0 \pm 0.8	3.9 \pm 0.9*	10.2 \pm 2.6	29.1 \pm 1.5	30.5 \pm 2.3	45.6 \pm 5.1
CER : 500 + F + G	159.4 \pm 2.4	141.8 \pm 2.2*	153.0 \pm 4.4	13.8 \pm 0.9	2.8 \pm 0.5*	8.0 \pm 2.2*	22.1 \pm 1.7	38.9 \pm 2.3	37.6 \pm 2.8

* : P < 0.01 Before and after 24 hrs.: Ten rats were used for each group. After 48 hrs.: Five rats were used for each group.
F : furosemide 50 mg/kg s. c., G : 50% glycerol 2 mg/kg s. c., C : cephalosporins and cephamycins : mg/kg i. v.

Table 2 Quantitative tests of (-24) -0, 0-24, and 24-48 hour urine in rats treated with cefmetazole or other cephalosporins and cephamycins in combination with furosemide and glycerol
(Mean \pm S. E. M.)

Group	Volume (ml/day)			pH			Specific gravity			Protein (mg/day)		
	Before	0-24 hrs.	24-48 hrs.	Before	0-24 hrs.	24-48 hrs.	Before	0-24 hrs.	24-48 hrs.	Before	0-24 hrs.	24-48 hrs.
F + G	6.9 \pm 0.2	14.8 \pm 0.7	7.9 \pm 0.5	6.62	6.33	6.65	1.09	1.05	1.11	13.9 \pm 0.9	92.1 \pm 2.0	16.7 \pm 1.4
Cefmetazole : 1, 000	6.2 \pm 0.2	23.7 \pm 3.4	7.4 \pm 1.0	6.61	6.21	6.74	1.10	1.03*	1.09	13.4 \pm 0.8	119.0 \pm 1.4	9.6 \pm 1.0
Cefmetazole : 2, 000	5.6 \pm 0.5	25.4 \pm 2.5*	9.2 \pm 1.2	6.57	6.12	6.84	1.10	1.02*	1.05*	14.9 \pm 1.4	428.0 \pm 1.4	9.5 \pm 0.9
CEZ : 1, 000	6.0 \pm 0.6	16.8 \pm 1.4	9.4 \pm 1.6	6.57	6.26	6.88	1.00	1.03*	1.05*	16.4 \pm 1.5	538.5 \pm 7.9	12.8 \pm 1.2
CEZ : 2, 000	9.1 \pm 0.9	23.4 \pm 1.9*	10.0 \pm 1.4	6.57	6.24	6.82	1.05	1.03*	1.04*	13.1 \pm 1.1	132.1 \pm 1.1	11.7 \pm 1.8
CET : 1, 000	7.0 \pm 0.6	27.4 \pm 2.5*	13.1 \pm 2.0	6.89	6.11	6.84	1.08	1.01*	1.03*	12.2 \pm 0.9	37.1 \pm 4.6*	11.7 \pm 2.0
CET : 2, 000	6.6 \pm 0.5	35.3 \pm 2.9	16.5 \pm 3.4	6.75	5.94	6.54	1.08	1.02*	1.03*	14.2 \pm 0.8	854.0 \pm 8.1	40.8 \pm 12.0*
CFX : 1, 000	6.1 \pm 0.2	22.9 \pm 2.7*	8.9 \pm 1.2	6.68	6.44	6.71	1.08	1.02*	1.05*	13.9 \pm 0.8	84.0.6 \pm 6.1*	23.4 \pm 4.8
CFX : 2, 000	6.4 \pm 0.5	26.8 \pm 1.3*	15.2 \pm 2.6	6.63	6.42	6.95	1.08	1.02*	1.04*	15.7 \pm 1.4	54.5 \pm 6.3*	46.6 \pm 11.7*
CER : 500	7.3 \pm 0.5	35.5 \pm 2.9*	12.0 \pm 1.9	6.60	6.55	6.93	1.08	1.01*	1.06*	11.7 \pm 1.1	145.2 \pm 10.0	45.5 \pm 6.8*

* : P < 0.01
Before, 0-24 hrs.: Ten rats were used for each group. 24-48 hrs.: Five rats were used for each group.

+F+G
 (5) CEZ 2,000 mg/kg 群 : CEZ 2,000 mg/kg
 +F+G
 (6) CET 1,000 mg/kg 群 : CET 1,000 mg/kg
 +F+G
 (7) CET 2,000 mg/kg 群 : CET 2,000 mg/kg
 +F+G
 (8) CFX 1,000 mg/kg 群 : CFX 1,000 mg/kg
 +F+G
 (9) CFX 2,000 mg/kg 群 : CFX 2,000 mg/kg
 +F+G
 (10) CER 500 mg/kg 群 : CER 500 mg/kg +F+G

3. 供試動物

三共株式会社安全性試験センターの Barrier-System によって生産育成された Fischer 系雄性ラットを生後 4 週令で室温 23±2°C, 湿度 55±5% に制御された同 System の実験室に移し, 3 週間環境に馴化させたのち, 処置前日に体重を測定し, 懸垂式ラット用採尿ケージ (1,290×430×1,860 mm) に個別飼いとし, 飼料は 3×10⁶R の γ 線を照射滅菌したオリエンタル酵母工業 (KK) 製の粉末飼料 (NMF) を与え, 水は給水ボトルから任意に摂取させた。なお, 薬剤投与 24 時間前の体重が 147~169 g のものを使用し, 1 群 10 匹の計 100 匹を用いた。

4. 観察および検査

各群薬剤処置前日に体重を測定したのち, 採尿ケージに入れ, 薬剤処置直前, 各薬剤処置 24 および 48 時間後に体重, 摂餌量, 飲水量を測定した。投与前日から投与時までの 24 時間尿, 投与時から 24 時間後ならびに投与 24 時間から 48 時間までの尿を採取し, 尿量, pH (日立堀場 pH メーター), 比重 (エルマ屈折計), 尿蛋白 (K-C 法)¹⁰, 尿糖 (O-Toluidine 法)¹¹, ケトン体・潜血・ウロビリノーゲン (ウロラップスティックス, マイルス三共), Lysozyme (LZM, 平板法)¹²を測定した。各薬剤投与 24 および 48 時間後, 各群の 5 匹をエーテル麻酔下にて頸動脈切断により放血, 致死させ, 放血時得られた血液で血清尿素窒素 (Diacetylmonoxime 法)¹³ および血清クレアチニン (JAFFE 変法)¹⁴を測定した。放血後直ちに左右の腎を摘出して, 重量を測定した。ついで 10% 中性フォルマリン固定後, パラフィン包埋, 薄切して, 常法に従ってヘマトキシリソ・エオジン染色を施し, 組織学的に検索した。

実験成績

1) 体重, 摂餌量, 飲水量

各群とも投与前との比較では, 投与 24 時間後に体重, 摂餌量の減少, 飲水量の増加がみられ, 48 時間後飲水量はそのまま持続されたが, 体重, 摂餌量は回復傾向を示

Table 3 Quantitative tests of (-24) -0, 0-24, and 24-48 hour urine in rats treated with cefmetazole or other cephalosporins and cephamycins in combination with furosemide and glycerol (Mean ± S.E.M.)

Group	Glucose (g/day)			Ketones			Occult blood			Urobilinogen			Lysozyme (μg/ml)		
	Before	0-24 hrs.	24-48 hrs.	0-24 hrs.	24-48 hrs.	Before	0-24 hrs.	24-48 hrs.	Before	0-24 hrs.	24-48 hrs.	Before	0-24 hrs.	24-48 hrs.	
F+G	5.0±0.2	5.2±0.4	5.8±0.2	±	+	—	—	—	+	+	±	n.d.	n.d.	n.d.	
Cefmetazole : 1,000	5.0±0.2	6.7±0.5	5.3±0.6	±	+	—	—	—	+	+	+	n.d.	n.d.	n.d.	
Cefmetazole : 2,000	4.3±0.3	7.4±0.4	4.9±0.3	—	±	—	—	—	+	+	+	n.d.	n.d.	n.d.	
C E Z : 1,000	4.2±0.3	6.1±0.7	5.9±0.5	—	—	—	—	—	+	+	+	n.d.	n.d.	n.d.	
C E Z : 2,000	5.7±0.5	8.3±0.3	6.2±0.2	±	—	—	—	—	+	+	+	n.d.	n.d.	n.d.	
C E T : 1,000	4.9±0.2	5.9±0.5	5.6±0.3	—	—	—	—	—	+	+	+	n.d.	n.d.	n.d.	
C E T : 2,000	6.4±0.2	16.4±5.0	98.0±46.3	+	—	—	—	—	+	+	+	n.d.	n.d.	43.4±28.5	
C F X : 1,000	5.3±0.3	9.1±0.6	9.4±1.8	—	—	—	—	—	+	+	+	n.d.	n.d.	n.d.	
C F X : 2,000	5.8±0.6	12.6±1.0	92.2±49.9*	±	—	—	—	—	+	+	+	n.d.	n.d.	21.8±18.5	
C E R : 500	4.8±0.2	16.0±8.8	112.4±38.6*	—	—	—	—	—	+	+	+	n.d.	n.d.	20.8±20.5	

* : P<0.1 ± : very slight, + : slight, ++ : moderate, +++ : severe, n.d. : Not detectable Before, 0-24 hrs. : Ten rats were used for each group. 24-48 hrs. : Five rats were used for each group.

した。

F+G 群を対照として、各薬剤間で比較すると、投与 24 時間後には体重で CET 1,000 および 2,000 mg/kg 群と CER 500 mg/kg 群に、摂餌量で各薬剤投与群のすべてにいずれも有意 ($P < 0.01$) な減少を認めた。

48 時間後には、摂餌量で Cefmetazole 2,000 mg/kg 群、CEZ 1,000 および 2,000 mg/kg 群、CET 1,000 および 2,000 mg/kg 群ならびに CER 500 mg/kg 群に有意 ($P < 0.01$) な減少を認めたが、体重、飲水量には各群ともに大差はみられなかった (Table 1)。

2) 尿検査

尿検査結果を Table 2, 3 に示したが、各投与群とも投与前に比較すると、投与 24 時間後には尿量、尿蛋白の増加、pH、比重の低値がみられ、また F+G 群を除いた各群で尿糖の軽度増加、潜血の顯著な陽性と CER 500 mg/kg 群で尿中 Lzm 量の上昇が認められた。

投与 48 時間後、尿量、pH、比重および潜血はいずれも回復傾向を示し、尿蛋白も F+G 群、Cefmetazole と CEZ の 1,000 および 2,000 mg/kg 群、CET 1,000 mg/kg 群で処置前の値まで回復した。しかし、尿糖は CET と CFX の 2,000 mg/kg 群および CER 500 mg/kg 群でさらに著明に増加し、CET と CEX の 2,000 mg/kg 群では尿中 Lzm 量の上昇も認められた。ケトン体、ウロビリノーゲンには変化がみられなかった。

F+G 群を対照として各併用群を比較すると、pH、ケトン体、潜血およびウロビリノーゲンに差はみられなかったが、尿量は 0~24 時間尿で Cefmetazole と CEZ の 2,000 mg/kg 群、CET と CFX の 1,000 および 2,000 mg/kg 群ならびに CER 500 mg/kg 群に有意 ($P < 0.01$) な増加がみられた。24~48 時間尿では各群と

もに大差は認められなかった。

比重は 0~24 時間尿で各併用群とも有意 ($P < 0.01$) な減少を認め、24~48 時間尿で Cefmetazole 1,000 mg/kg 群だけ回復したが、他群はひき続き低値を示した。

尿蛋白は 0~24 時間尿で CET と CFX の 1,000 および 2,000 mg/kg 群ならびに CER 500 mg/kg 群に有意 ($P < 0.01$) な増加、24~48 時間尿で CET と CFX の 2,000 mg/kg 群および CER 500 mg/kg 群に有意 ($P < 0.01$) な増加が認められた。

尿糖は、0~24 時間尿に各群とも大差を認めなかったが、24~48 時間尿で CET と CFX の 2,000 mg/kg 群および CER 500 mg/kg 群に有意 ($P < 0.01$) な増加を認めた。

尿中 Lzm 量は、0~24 時間尿で CER 500 mg/kg 群に、また、24~48 時間尿で CET と CFX の 2,000 mg/kg 群に上昇が認められた。

3) 血清尿素窒素および血清クレアチニン

F+G 群を対照として各投与群を比較すると、血清尿素窒素では投与 24, 48 時間後ともに大差はみられなかった。

血清クレアチニンは、投与 24 時間後に Cefmetazole、CET, CFX の各 2,000 mg/kg 群と CER 500 mg/kg 群に有意 ($P < 0.01$) な増加がみられ、投与 48 時間後には、CET 2,000 mg/kg 群にだけ有意 ($P < 0.01$) な増加を認めた (Table 4)。

4) 腎重量および腎の病理組織学的所見

各群の投与 24 および 48 時間後の腎比体重値および腎の病理組織学的所見を Table 5, 6 に示した。病変の程度は変化なし(-), 軽度(+), 中等度(++)、高度(++)で表わした。

Table 4 Serum urea nitrogen and creatinine in rats treated with cefmetazole or other cephalosporins and cephalexins in combination with furosemide and glycerol
(Mean \pm S. E. M.)

Group	Urea nitrogen (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	After 24 hrs.	After 48 hrs.	After 24 hrs.	After 48 hrs.
F+G	22.9 \pm 0.8	21.8 \pm 1.0	1.04 \pm 0.15	1.06 \pm 0.16
Cefmetazole : 1,000	17.9 \pm 0.9	22.0 \pm 0.8	1.18 \pm 0.14	1.40 \pm 0.10
Cefmetazole : 2,000	18.5 \pm 1.3	23.0 \pm 0.9	1.56 \pm 0.09*	1.38 \pm 0.14
CEZ : 1,000	19.1 \pm 1.5	21.1 \pm 1.7	1.32 \pm 0.08	1.50 \pm 0.15
CEZ : 2,000	19.2 \pm 1.9	19.8 \pm 0.5	1.48 \pm 0.13	1.00 \pm 0.0
CET : 1,000	21.7 \pm 1.1	18.9 \pm 0.9	1.08 \pm 0.19	1.26 \pm 0.10
CET : 2,000	21.0 \pm 1.1	22.4 \pm 1.8	2.14 \pm 0.21*	1.68 \pm 0.14*
CFX : 1,000	22.3 \pm 0.6	22.9 \pm 0.7	1.36 \pm 0.16	1.22 \pm 0.23
CFX : 2,000	22.4 \pm 1.3	22.6 \pm 1.2	1.84 \pm 0.23*	1.20 \pm 0.26
CER : 1,000	25.7 \pm 5.1	25.5 \pm 1.9	1.74 \pm 0.16*	1.34 \pm 0.27

Five rats were used for each group.

* : $P < 0.01$

Table 5 Pathological changes of kidneys in rats treated with cefmetazole or other cephalosporins and cephamycins in combination with furosemide and glycerol (after 24 hrs.)
n : 5

Group	Kidney weight (% body weight)	Pathological changes						
		Proximal tubular epithelium				Tubular lumen		
	Swelling	Atrophy	Degeneration	Karyopyknosis and necrotic changes	Necrosis	Desquamation	Dilatation	Casts
F + G	0.48 ± 0.006	—	—	—	—	—	—	—
Cefmetazole : 1,000	0.51 ± 0.004	—	—	—	—	—	—	—
Cefmetazole : 2,000	0.50 ± 0.006	—	—	—	—	—	—	—
C E Z : 1,000	0.49 ± 0.010	—	—	—	—	—	—	—
C E Z : 2,000	0.51 ± 0.014	—	—	—	—	—	—	—
C E T : 1,000	0.51 ± 0.008	—	—	—	—	—	—	—
C E T : 2,000	0.52 ± 0.009	—	—	—	—	—	—	—
C F X : 1,000	0.50 ± 0.006	—	—	—	—	—	—	—
C F X : 2,000	0.53 ± 0.011	+++	+++	—	—	—	—	—
C E R : 500	0.35 ± 0.016	—	—	—	—	—	—	—

— : No change + : Slight ‡ : Moderate ‡‡ : Severe

Table 6 Pathological changes of kidneys in rats treated with cefmetazole or other cephalosporins and cephamycins in combination with furosemide and glycerol (after 48 hrs.)
n : 5

Group	Kidney weight (% body weight)	Pathological changes					Tubular lumen		
		Swelling	Atrophy	Degeneration	Karyopyknosis and necrotic changes	Necrosis		Dilatation	Casts
F + G	0.46 ± 0.004	—	—	—	—	—	—	—	—
Cefmetazole : 1,000	0.45 ± 0.004	—	—	—	—	—	—	—	—
Cefmetazole : 2,000	0.44 ± 0.003	—	—	—	++—	—	—	—	—
C E Z : 1,000	0.45 ± 0.006	—	—	—	—	—	—	—	—
C E Z : 2,000	0.44 ± 0.006	—	—	—	++—	++	—	—	—
C E T : 1,000	0.47 ± 0.009	—	—	—	++—	++	—	—	—
C E T : 2,000	0.50 ± 0.012	++#++	—++—	++#++#	++#++#	++#++#	—#++—#	—	++#++
C F X : 1,000	0.50 ± 0.024	—	++++	++++	++++	++++	++#++—	—	—
C F X : 2,000	0.49 ± 0.006	++++	—	##++#++	##++#++	##++#++	##++#++	—	—
C E R : 500	0.51 ± 0.009	—	—	+##++#	—	+##++#	+##++#	—	—

— : No change + : Slight ++ : Moderate +++ : Severe

Pathological findings in kidneys of rats treated with cefmetazole or other cephalosporins in combination with furosemide and glycerol

Photo. 1. Kidney : F+G (after 24 hrs.) No noticeable change. H-E ($\times 100$)

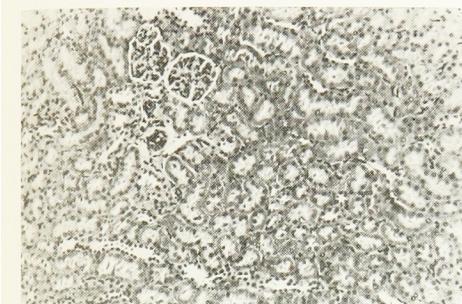


Photo. 3. Kidney : Cefmetazole 2,000 mg/kg + F+G (after 48 hrs.) Karyopyknosis of the epithelia of proximal tubules (slight) H-E ($\times 100$)

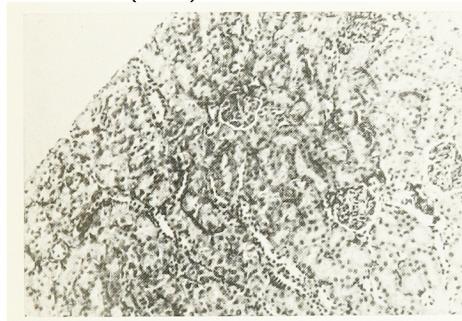


Photo. 5. Kidney : CEZ 2,000 mg/kg + F+G (after 24 hrs.) Necrosis and karyopyknosis of the tubular epithelia (moderate) H-E ($\times 100$)

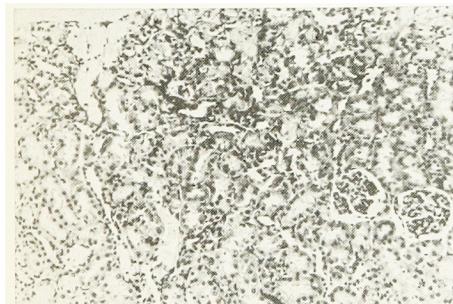


Photo. 2. Kidney : Cefmetazole 1,000 mg/kg + F+G (after 24 hrs.) No noticeable change. H-E ($\times 100$)

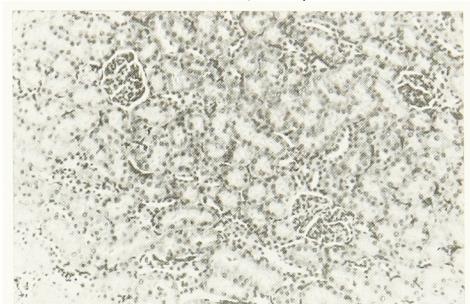


Photo. 4. Kidney : CEZ 1,000 mg/kg + F+G (after 24 hrs.) Dilatation of distal tubules (slight) H-E ($\times 100$)

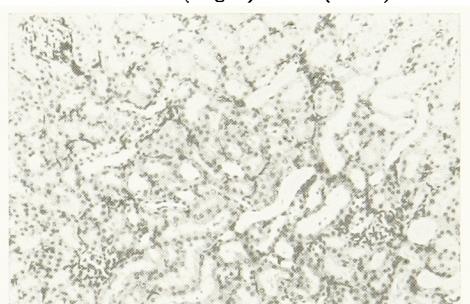


Photo. 6. Kidney : CEZ 2,000 mg/kg + F+G (after 48 hrs.) Necrosis and karyopyknosis of the tubular epithelia (moderate) H-E ($\times 100$)

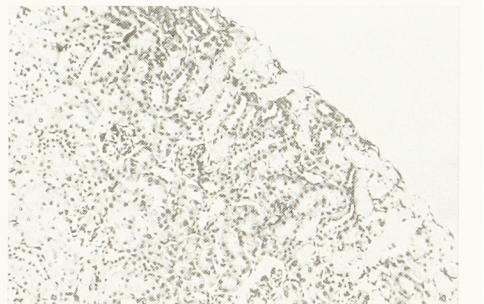
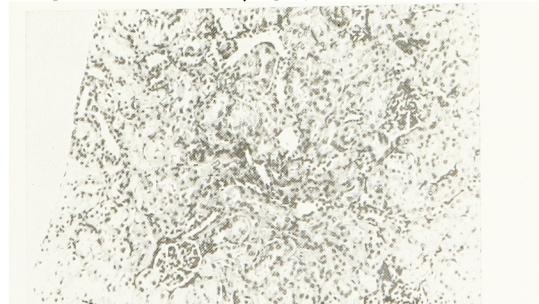


Photo. 7 Kidney : CET 1,000 mg/kg + F+G (after 24 hrs.) Karyopyknosis of the epithelia of proximal tubules (slight) H-E ($\times 100$)



Photos. 8. Kidney : CET 1,000 mg/kg +F+G
(after 48hrs.) Karyopyknosis of the
epithelia of proximal tubules (slight)
H-E ($\times 100$)

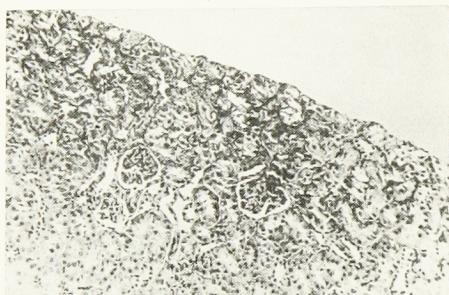


Photo. 10. Kidney : CET 2,000 mg/kg +F+G
(after 48hrs.) Necrosis and karyo-
pyknosis of the tubular epithelia
(severe) H-E ($\times 100$)

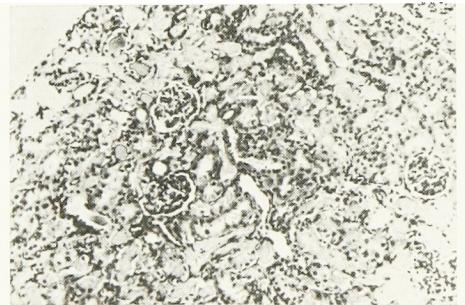


Photo. 12. Kidney : CFX 1,000 mg/kg +F+G
(after 48hrs.) Necrosis and karyo-
pyknosis of the tubular epithelia
(severe) H-E ($\times 100$)



Photo. 14. Kidney : CER 500 mg/kg +F+G (after 48
hrs.) Necrosis and karyopyknosis of the
tubular epithelia (severe) H-E ($\times 100$)



Photo. 9. Kidney : CET 2,000 mg/kg +F+G
(after 24hrs.) Necrosis and karyo-
pyknosis of the tubular epithelia
(severe) H-E ($\times 100$)

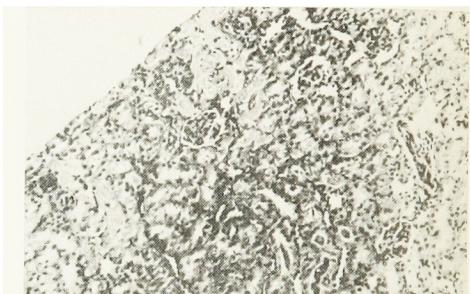


Photo. 11. Kidney : CFX 1,000 mg/kg +F+G
(after 24 hrs.) Karyopyknosis of the
epithelia of proximal tubules (moder-
ate) H-E ($\times 100$)

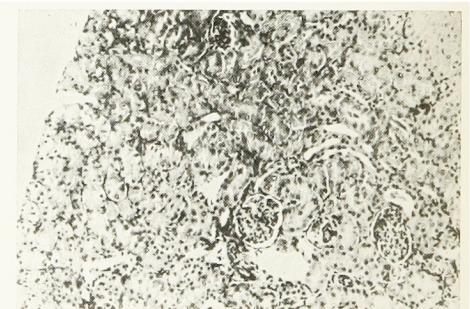
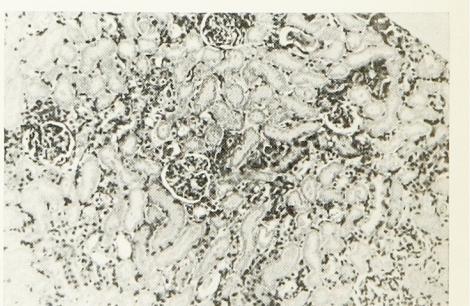


Photo. 13. Kidney : CER 500 mg/kg +F+G
(after 24 hrs.) Severe necrosis of
tubular epithelia. H-E ($\times 100$)



比体重値においては、投与 24 および 48 時間とも各投与群間に大差は認められなかった。

腎の組織像において、F+G 群では投与 24, 48 時間後とも異常はみられなかった (Photo. 1)。

Cefmetazole は 1,000 mg/kg 群に異常なく、2,000 mg/kg 群の投与 48 時間後にだけ、軽度から中等度な近位尿細管上皮細胞の核の萎縮および濃縮が認められた (Photo. 2, 3)。

CEZ は 1,000 mg/kg 群で投与 24 時間後 1 例にだけ遠位尿細管腔の軽度な拡張がみられたが、投与 48 時間後では異常はみられなかった (Photo. 4)。

しかし、2,000 mg/kg 群では投与 24 時間後、近位尿細管上皮細胞の萎縮および濃縮、変性、脱落、壊死、遠位尿細管腔の拡張、尿細管腔内円柱が軽度から高度にみられ、投与 48 時間後においても、その程度に著変はみられなかった (Photo. 5, 6)。

CET は 1,000 mg/kg 群で投与 24 時間後、軽度から中等度に近位尿細管上皮細胞の核の萎縮、変性、遠位尿細管腔の軽度な拡張と尿円柱がみられ、投与 48 時間後では近位尿細管上皮細胞の核の萎縮および濃縮だけが認められた (Photo. 7, 8)。

2,000 mg/kg 群では投与 24 時間後、1,000 mg/kg 群の変化がより高度となり、近位尿細管上皮細胞の壊死および脱落もみられ、投与 48 時間後には、さらにその程度が増強された (Photo. 9, 10)。

CFX では 1,000 mg/kg 群で投与 24 時間後、軽度から中等度に近位尿細管上皮細胞の核の萎縮および濃縮、脱落、遠位尿細管腔の中等度の拡張がみられ、投与 48 時間後では、近位尿細管上皮細胞の萎縮、変性および壊死も認められた (Photo. 11, 12)。

2,000 mg/kg 群でもほぼ同様の変化がみられ、その程度はより高度であった。

CER 500 mg/kg 群では投与 24 時間後、近位尿細管上皮細胞の核に軽度から中等度の萎縮および濃縮、変性、1 例に高度の壊死がみられ、遠位尿細管腔の軽度な拡張と尿円柱も認められた (Photo. 13)。

投与 48 時間後には近位尿細管上皮細胞の変性および壊死が全例に認められた (Photo. 14)。

総括および考按

抗生素と他剤の併用による腎への影響のうち、抗生素と血漿增量剤の併用が腎障害を増悪させることは周知の事実であるが、最近、抗生素と利尿剤との併用でも、その可能性のあることが指摘されている。

今回、我々は三井株式会社中央研究所で開発された Cephamycin 系抗生素の Cefmetazole について、furosemide-glycerol との併用時における腎毒性増強の有無

を雄性ラットを用いて検討し、同時に CEZ, CET, CFX, CER のそれと比較した。

その結果、F+G 群を対照として各抗生素併用群と比較すると、Cefmetazole では、1,000 mg/kg 併用で投与 24 時間後に摂餌の抑制と血尿、尿比重の低下がみられたものの、投与 24 および 48 時間後ともに尿 pH、尿蛋白、尿糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、尿中 LZM、血清中の尿素窒素、血清クレアチニンならびに腎重量、病理組織像などには異常なく、腎に対する薬剤の影響は認められなかった。

2,000 mg/kg 併用では、投与 24 時間後に摂餌の抑制と尿比重の低下、尿量、尿糖、血清クレアチニンの増加および血尿などを認め、投与 48 時間後も摂餌量と尿比重は低値を示したが、尿量、尿糖、血清クレアチニン、血尿などは正常に復した。

また、腎重量は F+G 群と比較して大差なく、組織像では投与 48 時間後の 2 例にだけ近位尿細管上皮細胞の核に軽度から中等度の萎縮および濃縮が認められた。

これらの変化のうち尿比重の低下は本剤の高張液大量投与の結果もたらされた現象と考えられ、他剤においても同様の変化が認められた。

血尿は F+G 群においても顕著な陽性がみられ、古浜¹¹らも F+G 群で同様の結果を報告しているところから、とくに本剤によって誘発されたものではないと推察される。

また、尿比重を除くその他の尿検査の変化は、いずれも一過性で、組織像においても変性、壊死などの変化は認められなかった。

以上から Cefmetazole においても利尿剤との併用により腎障害は発生するが、その程度は極めて弱いものと考えられる。

CEZ では、1,000 および 2,000 mg/kg 群とも投与 24 および 48 時間後に摂餌の抑制と尿比重の低下がみられ、さらに 2,000 mg/kg 群で投与 24 時間後に尿量増加が認められた。

また、組織学的に 1,000 mg/kg 群で投与 24 時間後、遠位尿細管腔の軽度な拡張、2,000 mg/kg 群で投与 24 および 48 時間後とも軽度から高度の近位尿細管上皮細胞の変性などがみられ、壊死も認められた。

渡辺¹⁵らはウサギに CEZ の 1,000 および 2,000 mg/kg を単独投与した腎臓への作用を検索した結果、尿蛋白、尿糖、血清尿素窒素の上昇、腎尿細管に変性、壊死を認め、上田¹⁶らはラットへの CEZ 800 mg/kg 単独 21 日間投与で尿蛋白、血清尿素窒素の上昇、腎尿細管の変性および空胞化を認めたとしており、いずれも今回の実験結果を裏付ける成績を報告している。

CET では、1,000 mg/kg 群で投与 24 時間後に体重、摂餌量の減少と尿比重の低下および尿量、尿蛋白の上昇を認め、組織学的にも近位尿細管上皮細胞の軽度から中等度の変性がみられたが、投与 48 時間後には、摂餌の抑制と尿比重の低下を認めただけで、組織学的にも近位尿細管上皮細胞の核の萎縮、濃縮を認めたにすぎなかつた。しかし、2,000 mg/kg 群では投与 24 時間後、1,000 mg/kg 群でみられた変化に加えて、尿糖、血清クレアチニン、尿中 LHM 量の上昇、近位尿細管上皮細胞の変性、壊死などの変化がみられ、さらに投与 48 時間後には、これらの変化がいずれも増強され高度の壊死および近位尿細管腔内円柱の出現も認められた。

LAWSON⁵⁾、古沢⁷⁾らはラットに CET, furosemide および glycerol の併用投与により血清尿素窒素の上昇と腎尿細管に壊死が認められたことを報告しており、我々の実験結果もほぼこれらに一致するものと考えられる。

CFX は Cefmetazole と同じ Cephamycin 系抗生素であるが、投与 24 時間後 1,000 mg/kg 群で摂餌の抑制、尿比重の低下、尿量、尿蛋白の増加、近位尿細管上皮細胞の核の萎縮および濃縮、遠位尿細管上皮細胞の変性、萎縮、管腔の拡張などがみられ、2,000 mg/kg 群でさらに尿糖、血清クレアチニンの増加、尿細管上皮細胞の腫大を伴う、より強い変化が認められた。これらの変化は 1,000 および 2,000 mg/kg 群とも投与 48 時間後において、いずれも顕著となり、組織学的にも尿細管の変性から壊死への移行像がみられた。古沢⁸⁾らは CFX 1,000 mg/kg と furosemide 100 mg/kg-glycerol 1 ml/kg の併用投与において近位尿細管腔の軽度の拡張がみられたが、F+G 群にも同様の変化がみられることから CFX 自体はラットの腎障害を誘発あるいは増強しないと報告している。しかし、我々の今回の実験結果から CFX は腎障害を増強、悪化させることが示唆され、CS-1170 より強い腎毒性を示していた。

CER 500 mg/kg 群では、投与 24 時間後体重、摂餌量の減少、尿比重の低下、尿量、尿蛋白、尿糖、血清クレアチニン、尿中 LMZ 量の上昇、尿細管上皮細胞の変性、管腔の拡張、円柱などの変化がみられ、投与 48 時間後では全例に近位尿細管上皮細胞の変性、壊死を認め腎障害の明らかな増加がみられた。これと同様の現象は前述の LAWSON³⁾、古沢⁷⁾、DODDS⁴⁾ らによても確認されている。

以上の結果から、Cefmetazole をはじめ CEZ, CET, CFX および CER を利尿剤と併用することは、それぞれ単独投与時にくらべてラットの腎障害を増悪させることが明らかとなり、なかでも CET, CFX, CER では併用投与による腎障害の程度はより強く認められた。しか

し、Cefmetazole の利尿剤との併用腎障害の程度は他剤に比較して最も弱く、この事実からも腎に対する影響は極めて少ない抗生素であるといえよう。

以上報告したように雄性ラットを用いて Cefmetazole と furosemide-glycerol 併用時における腎障害の有無を検討し、あわせて Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cefoxitin (CFX) および Cephaloridine (CER) のそれと比較した実験から、以下の結論をえた。

(1) Cefmetazole は 1,000 mg/kg 併用群ではとくに腎に対する影響はなく、2,000 mg/kg 併用群で投与 48 時間後に軽度の腎組織変化を認めただけで、利尿剤併用による腎障害は極めて少ないことが明らかとなった。

(2) Cefazolin 1,000 mg/kg 併用群でも腎には影響はみられなかつたが、Cefazolin 2,000 mg/kg, Cephalothin 1,000 および 2,000 mg/kg, Cefoxitin 1,000 および 2,000 mg/kg ならびに Cephaloridine 500 mg/kg 併用群においては投与 24 時間後に尿蛋白、尿糖、血清クレアチニンなどの増加、腎尿細管上皮細胞の変性、壊死など著明な腎障害がみられた。投与 48 時間後では Cephalothin 2,000 mg/kg, Cefoxitin 1,000 および 2,000 mg/kg ならびに Cephaloridine 500 mg/kg 併用群で投与 24 時間後にみられたと同じ障害がさらに強く認められた。

(3) 以上から、Cefmetazole も利尿剤との併用により軽度ながら腎障害の発現がみられたが、ラットにおける Cefmetazole の腎障害増強作用は他剤に比して極めて弱いものと判断された。

本研究に当り終始ご懇意なご指導を賜った東京慈恵会医科大学第二内科 上田泰教授、ならびに同 斎藤篤講師に深甚の謝意を表します。

参考文献

- 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) 上田泰、斎藤篤、内浦玉堂：抗生素の腎障害について。月刊薬事 17: 35~44, 1975
- 3) LAWSON, D. H.; R. F. MACADAM, H. SINGH, H. GAVRAS, HARTZ, D. TURNBULL & A. L. LINTON : Effect of furosemide on antibiotic-induced renal damage in rats. J. Infect. Dis. 126: 593~600, 1972
- 4) DODDS, M. G. & R. D. FOORD : Enhancement by potent diuretic of renal tubular necrosis induced by cephaloridine. Brit. J. Pharmacol. 40: 227~236, 1970
- 5) MCMURTY, RANDOLPH J. & JERRY R. MITCHELL : Renal and hepatic necrosis after metabolic activation of 2-substituted furans and thiophenes, including furosemide and cephaloridine.

Toxicol. & Appl. Pharmacol. 42 : 285~300, 1977

6) 上田 泰, 斎藤 篤, 松本文夫, 鳩田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 三枝幹文, 井原裕宣: 抗生剤の腎毒性に関する研究(続報), Furosemide との併用の腎におよぼす影響について。Chemotherapy 25 : 633, 1977

7) 古浜和久, 高山 敏, 加藤道幸, 山田明甫, 小野寺威, 秋元 健: 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。Chemotherapy 26 : 195~203, 1978

8) FURUHAMA, K.; S. TAKAYAMA, M. KATO, A. YAMADA, T. ONODERA & T. AKIMOTO : Influences of several cephalosporins in combination with diuretics or plasma expander on renal function and morphology in rats. J. Toxic. Sci. 2 : 306~307, 1977

9) 増田裕, 他: CS-1170 の安全性試験。三共年報(投稿中)

10) 金井泉編: 臨床検査法提要, II-14。金原出版, 1974

11) DUBOWSKI, K. M.: Clin. Chem. 8 : 215~235, 1962

12) 仁科甫啓, 武藤良知, 山口 潜: 臨床病理 21 : 37, 1973

13) CROCKER, C. L.: Am. J. Med. Tech. 33 : 361 ~365, 1967

14) ARCHIBALD, R.: J. Biol. Chem. 237 : 612, 1962

15) 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 : 528~543, 1970

16) 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

RENAL TOXICITY OF CEFMETAZOLE (CS-1170) OR OTHER CEPHALOSPORINS IN COMBINATION WITH DIURETICS IN RATS

HIROSHI MASUDA, KUNIO KIMURA, TADAHIKO OKADA,

NAOCHIKA MATSUNUMA and YOSHIO SUZUKI

Laboratory Animal Science and Toxicology Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

Renal functions and morphologies were studied in male rats which were treated with Cefmetazole, Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cefoxitin (CFX), or Cephaloridine (CER) in combination with Furosemide and Glycerol (F+G).

1. No effect was observed in rat kidney dosed 1,000 mg/kg of Cefmetazole and F+G, and slight changes in tissues of rats kidney dosed 2,000 mg/kg and F+G were observed after 48 hours of dosing.

2. At 24 hours after dosing, levels of protein and sugar in urine and creatinine in serum were elevated in male rats dosed CEZ 2,000 mg/kg, CET 1,000 or 2,000 mg/kg, CFX 1,000 or 2,000 mg/kg, or CER 500 mg/kg in combination with F+G, and degenerative and necrotic changes were observed in the tubular epithelial cells in same dosed groups. These changes were observed in the rat dosed CET 2,000 mg/kg, CFX 1,000 or 2,000 mg/kg, or CER 500 mg/kg with F+G after 48 hours of dosing.

3. From the above result, it was revealed that cefmetazole showed less renal toxic effects than other cephalosporins in male rats when drugs were treated in combination with diuretics.