

Cefamandole のラット交配前および妊娠初期投与試験

小林 文彦・佐々木 和則

塩野義製薬株式会社研究所

Cefamandole の交配前および妊娠初期投与試験を SPRAGUE-DAWLEY 系ラットを用いて行なった。1 日 500, 1,000, 2,000 mg/kg の Cefamandole を、雄ラットには交配前の連続 9 週間、雌ラットには 14 日間腹腔内投与したのち、同居させた。検体投与は、同居期間、さらに交配成立雌ラットには妊娠第 7 日まで、継続投与した。すべての妊娠ラットは、妊娠第 21 日に屠殺剖検し、胎仔発育を含む妊娠過程の検索、さらに生存胎仔につき外部形態、骨格および内臓異常の有無を調べた。

Cefamandole を長期投与した雄ラットは、対照群に比し体重増加の抑制がみられたが、雌ラット体重は、対照群と差がなかった。同居交配成績は対照群と Cefamandole 投与群の間に差がなく、いずれも正常であった。妊卵の着床、着床妊卵の発育などもすべて正常であった。全胎仔につき、Cefamandole に起因したと思われる形態的異常はまったく認められなかった。

緒 言

Cefamandole sodium (CMD) は、Eli Lilly 社で開発された新しい Cephalosporin 系抗生物質で、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有することが知られている。今回、CMD の交配前および妊娠初期投与試験をラットを用いて行なったので、その成績を報告する。

実験材料および実験方法

1. 検体および投与量：CMD は用時秤量し、生理食塩水に 25% の割合で溶解した。本溶液を、以下に述べる本実験の最高投与量である 2,000 mg/kg の場合は、体重 1 kg 当たり 8 ml、さらに低用量の場合は、投与容量を減じてすべて腹腔内に投与した。本実験で用いた投与量は 2,000, 1,000, 500 mg/kg の 3 用量である。

ラット亜急性毒性試験で、軽度の体重減少は生ずるが、CMD の最大耐量は 2,000 mg/kg とされており、本実験に先がけて少数例の雌ラットに 2,000 mg/kg を 14 日間連続投与した予備実験でも軽度の体重増加抑制が観察された。しかし、この投与量では性周期の抑制はまったく認められなかったことから、CMD 2,000 mg/kg を本実験の最高用量として設定、公比 2 で減じた 1,000 および 500 mg/kg を加えた 3 用量を設定した。なお、対照群には生理食塩水のみを 8 ml/kg の割合で同様に腹腔内投与した。本実験で用いた CMD の Lot No. は 72A-017 および P-65091 である。

2. 実験動物：SPRAGUE-DAWLEY 系ラット (JCL-SD : 日本クレア) を使用した。動物は、実験期間中、室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、相対湿度 50~60%、午前 7 時から 12 時間照明に調整された空調室で飼育し、飼料 (CA-1, 日本

クレア) および水道水を自由摂取させた。

3. 実験方法：雄ラットは生後 4 週令で入手、2 週間飼育環境に適應させ、順調な発育を示したものを使用した。6 週令から、交配のための雌ラットとの同居開始まで 9 週間、1 日 1 回 CMD を腹腔内投与した。CMD はさらに雌ラットとの同居期間、さらにその後の検査などが終了する生後 20 週令まで、連続 14 週間投与した。

雌ラットは 8 週令で入手、その後 3 週間飼育環境に適應させるとともに腔垢検査で正常性周期を示すものを使用した。11 週令から、交配のための同居前 14 日間、雄ラットとの同居期間中、さらに妊娠したものは妊娠第 7 日まで、CMD を 1 日 1 回連続腹腔内投与した。

投与を継続しつつ、雄ラットは毎週 1 回、雌ラットは毎週 2 回、定期的に体重測定を行なうとともに一般状態の観察を行なった。雄ラットが 15 週令、雌ラットが 13 週令に達した時点で同一投与群内の雌雄をランダムに組合わせ、雄 1 匹、雌 1 匹を同一ケージに入れて同居させた。同居期間中は毎日腔垢を調べ、精子の有無で交配の確認を行なった。腔内に精子を認めた日を妊娠第 0 日とし、この日で同居を中止、雌ラットは個別飼育した。同居期間は最高 2 週間とし、この間に交尾しなかった雌ラットに関しては、規則的性周期が継続している場合は同じ投与群の交尾した雄ラットと新たに同居交配を試み、性周期が抑制されたラットは剖検して性腺の検索を行なった。一方、交尾しなかった雄ラットは正常雌ラットと改めて同居させ、交配が生ずるか否かを調べた。

同一投与群同志の同居で交尾した雌ラットは、その後 3 日ごとに体重測定を行なうとともに妊娠経過を観察

した。妊娠ラットはすべて妊娠第 21 日にエーテル麻酔下に開腹、子宮内の胎仔につき生存、死亡、浸軟、吸収を調べ、母体の卵巣黄体数を算定した。すべての生存胎仔につき、さらに性別、体重、肛門-外性器間距離などを測定後、外部形態異常の有無を調べた。母体は解剖を行ない、主要臓器につき重量測定後、10% 中性ホルマリンに固定保存した。外形観察を終えた生存胎仔は、1 リッターの約半数をブアン液に固定、残りの胎仔は内臓を観察後除去し、70% アルコールに固定した。ブアン液に固定した胎仔は、水洗後 WILSON の方法に準じて内部諸器官の巨視構造的観察を実体顕微鏡下で行なった。一方、アルコールに固定した胎仔は、常法によりアリザリンレッド S で染色して骨格透明標本を作製、骨格系の異常および化骨状態を調べた。

雄ラットは全例生後 20 週令で屠殺解剖、雌ラットと同様、主要臓器の重量測定後 10% 中性ホルマリンに固定保存した。

実験成績

1. 検体投与中の一般症状

雌雄ラットとも、対照群を含む全群で CMD 投与直後腹部伸展 (stretching) がみられ、投与量すなわち投与容量の増加につれ明瞭であった。しかし、この反応は早期に回復し、正常状態にもどった。また、投与量の増加につれ軟便を呈するラットが多かった。しかし、全投与期間を通じて死亡ラットはなく、これら以外に特記すべき一般症状の変化はみられなかった。

2. 雌雄ラットの体重変化

6 週令から 20 週令にわたる全投与期間の雄ラット体重を Fig. 1 に、11 週令から 2 週間の雌ラット交配前投与期間の体重を Fig. 2 にそれぞれ示した。雄ラットに CMD を連続投与すると、2,000 mg/kg 群では投与開始 2 週間後の 8 週令から、1,000 および 500 mg/kg 群でも 10 週令から、対照群に比し有意の低体重を示し、この変化は以後継続した。この様に、CMD 投与群はいずれも体重増加は抑制されたが、全期間を通じて体重の減少はまったく生じなかった。一方、Fig. 2 に示した雌ラット体重は、2 週間の観察期間の末期に CMD 2,000 mg/kg 群で増加抑制傾向がみられただけで、対照群と CMD 投与群の間に差はみられなかった。

3. 雌ラット性周期に対する影響

CMD 投与開始前 3 週間および投薬中の雌ラット性周期を調べたが、対照群および CMD 投与各群とも性周期の中断または不規則化などはまったく認められなかった。

4. 雌雄ラットの交配、妊娠成績

Fig. 1 Effect of cefamandole sodium on body weight changes in male rats

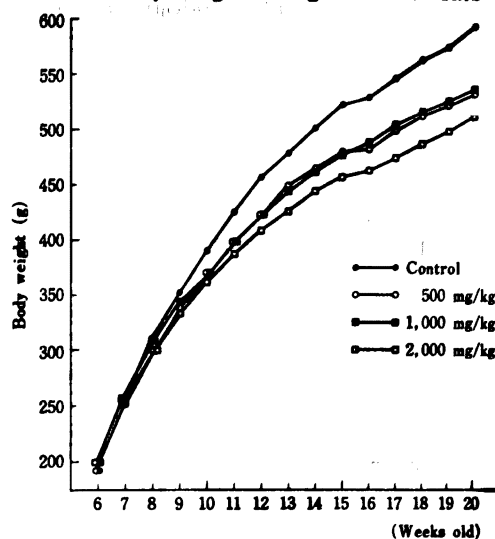
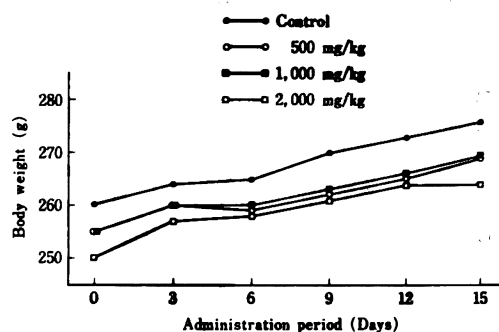


Fig. 2 Effect of cefamandole sodium on body weight changes in female rats



雌雄ラットに CMD を投与しつつ同一投与群同志で同居、交配を試みた。結果を示したのが Table 1 である。各群の交尾、妊娠率ともに高値を示し、対照群に対する CMD 投与各群間に何ら差がみられなかった。妊卵着床も正常で、着床率でみる限り対照群が最も低値を示した。着床妊卵は殆んど吸収されず、正常に发育した。したがって、リッターサイズも各群とも正常であった。この成績は、ラットの交配、妊娠成立、妊卵の初期卵割、着床などに投与 CMD が何の影響も与えず、着床以後の胎仔发育も正常なことを示している。

5. 妊娠ラットの体重変化

交尾の認められた雌ラットの妊娠第 21 日までの体重は、対照群および CMD 投与各群間にまったく差はみられず、各群とも正常妊娠時の体重推移を示した。

6. 胎仔観察成績 (Appendix 参照)

各群とも妊娠第 21 日に母ラットを屠殺、胎仔を取り

Table 1 Reproductive findings of rats treated with cefamandole sodium

Treatment and daily dose (mg/kg)	Control	Cefamandole sodium		
		500	1,000	2,000
No. of males	24	22	23	21
No. of females	24	22	23	21
Mating index (%)				
Male	88 (21/24)	95 (21/22)	96 (22/23)	90 (19/21)
Female	96 (23/24)	100 (22/22)	100 (23/23)	95 (20/21)
Fertility index (%)	90 (19/21)	95 (20/21)	86 (19/22)	95 (18/19)
Pregnancy index (%)	91 (21/23)	95 (21/22)	87 (20/23)	95 (19/20)
No. of pregnant rats	21	21	20	19
No. of corpora lutea	329 (15.7) ^{a)}	329 (15.7) ^{a)}	289 (14.5) ^{a)}	299 (15.7) ^{a)}
No. of implantation sites	272 (13.0)	294 (14.0)	263 (13.2)	239 (13.6)
Implantation ratio (%)	83	89	91	87
No. of living fetuses	244 (11.6)	270 (12.9)	251 (12.6)	237 (12.5)
Male : Female ratio	130 : 114	140 : 130	128 : 123	117 : 120
No. of resorbed fetuses	26 (1.2)	24 (1.1)	12 (0.6)	22 (1.2)
No. of macerated fetuses	0	0	0	0
No. of died fetuses	2 (0.1)	0	0	0
Fetal viability (%)	90	92	95	92

Mating index: No. of rats copulated/ No. of males or females × 100

Fertility index: No. of males impregnate/ No. of males mated × 100

Pregnancy index: No. of pregnancies/ No. of females mated × 100

a) : Average number

出して諸観察を行なった。胎仔の外部形態には対照群および CMD 投与各群とも全く異常は認められなかった。また、胎盤重量、雌雄胎仔肛門-外性器間距離などにも何の異常もみられなかった。

(6-1) 胎仔骨格系の異常

生存胎仔の約半数につきアリザリン染色標本で骨格系の変化を化骨遅延、骨微細変化、奇形について調べた。結果を示したのが Table 2 である。頸椎体、胸骨、胸椎体の化骨度は CMD 投与各群とも対照群と何ら差を示さなかったが、CMD 1,000 および 2,000 mg/kg 群で第 11 および第 12 胸椎体の化骨遅延傾向がみられた。これ以外に舌骨不染が各群に散発的に認められた。骨微細変化としては腰肋痕、第 14 肋骨、仙椎骨の腰椎化、第 1 および第 2 頸椎弓の不对称が観察されたが、CMD 各投与群は対照群との間に何ら差を示さなかった。骨格奇形は全観察胎仔にまったく出現しなかった。

(6-2) 胎仔内臓系の異常

残りの生存胎仔につき WILSON 法に準じた内臓の異常検索を行なった。結果をまとめたのが Table 3 である。水腎症が各群ともごく少数例に出現し、CMD 500 mg/kg 群でやや多かったが、対照群との間に有意差はなく、また用量-作用関係もまったく認められなかった。CMD 500 mg/kg 群で肺萎縮、心臓の左側変位を示したものが 1 例認められ、また対照群に横隔膜ヘルニアが 1 例出現した。内臓異常はこれらだけで、各異常

の発現頻度は極めて低く、また何ら用量-作用関係のみられない散発的なものであった。

7. 雌雄ラットの解剖成績

(7-1) 雄ラットの解剖成績

投薬群同志の交配で雌ラットを妊娠させた雄ラットを生後 20 週令で屠殺剖検した。CMD 投与各群とも著明な盲腸肥大が観察された。臓器重量を示したのが Table 4 である。絶対重量、相対重量ともに同方向の重量変化を示した臓器はなかったが絶対重量では心、肺、肝、脾などの重量で CMD 投与群と対照群の間に有意差がみられ、いずれも CMD 投与群で減少していた。しかし、これらの重量減少にはいずれも明瞭な用量-作用関係はみられず、相対重量ではいずれも対照群との間に有意差が認められなかった。また、腎重量は絶対重量では対照群と CMD 投与群の間に何ら差がみられなかったが、相対重量では有意な増加がみられた。これは解剖時 CMD 投与ラットが対照群に比し有意の低体重を示したのを反映しているものである。他の臓器に関しては特記すべき重量変化は殆んどみられず、睪丸重量の増加、2,000 mg/kg 群での副性器や副腎重量の増加またはその傾向がみられただけであった。

(7-2) 雌ラット解剖成績

雌雄ラット同志の交配で妊娠し、生存胎仔を得た雌ラットを妊娠第 21 日で屠殺剖検した。CMD 投与群では妊娠第 7 日までの投薬にもかかわらず、剖検時盲腸の

Appendix : Fetal anomaly list in individual mother rats

Group	Dam No.	No. of fetuses	Gross	Skeletal	Visceral	Group	Dam No.	No. of fetuses	Gross	Skeletal	Visceral
Control	201	12	Normal	Normal	Normal	CMD 1,000 mg/kg	201	11	Normal	Normal	Normal
	202	15	Normal	Normal	Normal		202	11	Normal	Normal	Normal
	203	15	Normal	Normal	Normal		204	13	Normal	Normal	Normal
	204	10	Normal	Normal	Normal		205	8	Normal	Normal	Normal
	205	7	Normal	Normal	Normal		206	12	Normal	Normal	Hydronephrosis (1)
	208	15	Normal	Normal	Normal		207	12	Normal	Normal	Normal
	209	8	Normal	Normal	Normal		208	13	Normal	Normal	Normal
	210	14	Normal	Normal	Hydronephrosis (1)		209	14	Normal	Normal	Normal
	211	13	Normal	Normal	Normal		210	10	Normal	Normal	Normal
	212	14	Normal	Normal	Normal		211	11	Normal	Normal	Normal
	214	18	Normal	Normal	Normal		212	15	Normal	Normal	Normal
	215	9	Normal	Normal	Normal		213	13	Normal	Normal	Normal
	216	9	Normal	Normal	Normal		214	13	Normal	Normal	Normal
	217	11	Normal	Normal	Normal		217	13	Normal	Normal	Normal
	218	13	Normal	Normal	Normal		218	14	Normal	Normal	Normal
	219	14	Normal	Normal	Normal		219	12	Normal	Normal	Normal
	220	16	Normal	Normal	Hydronephrosis (1)		220	13	Normal	Normal	Normal
	221	3	Normal	Normal	Diaphragmatic hernia (1)		221	14	Normal	Normal	Normal
	222	1	Normal	----	Normal		222	14	Normal	Normal	Normal
	223	14	Normal	Normal	Normal		223	15	Normal	Normal	Normal
	224	13	Normal	Normal	Normal						
CMD 500 mg/kg	201	9	Normal	Normal	Normal	CMD 2,000 mg/kg	201	11	Normal	Normal	Normal
	202	13	Normal	Normal	Lung atrophy (1)		202	18	Normal	Normal	Normal
	204	15	Normal	Normal	Normal		203	2	Normal	Normal	Normal
	205	12	Normal	Normal	Normal		204	15	Normal	Normal	Normal
	206	13	Normal	Normal	Normal		205	16	Normal	Normal	Normal
	207	10	Normal	Normal	Normal		206	14	Normal	Normal	Normal
	208	14	Normal	Normal	Hydronephrosis (3)		207	17	Normal	Normal	Hydronephrosis (1)
	209	13	Normal	Normal	Normal		208	14	Normal	Normal	Normal
	210	13	Normal	Normal	Normal		209	14	Normal	Normal	Normal
	211	15	Normal	Normal	Hydronephrosis (2)		211	11	Normal	Normal	Normal
	212	11	Normal	Normal	Normal		212	13	Normal	Normal	Normal
	213	14	Normal	Normal	Normal		213	17	Normal	Normal	Normal
	214	15	Normal	Normal	Hydronephrosis (1)		214	1	Normal	Normal	Normal
	215	9	Normal	Normal	Hydronephrosis (1)		215	13	Normal	Normal	Normal
	216	14	Normal	Normal	Normal		216	11	Normal	Normal	Normal
	217	17	Normal	Normal	Normal		218	15	Normal	Normal	Normal
	218	13	Normal	Normal	Normal		219	8	Normal	Normal	Normal
	219	11	Normal	Normal	Normal		220	14	Normal	Normal	Normal
	220	12	Normal	Normal	Normal		221	13	Normal	Normal	Normal
	221	13	Normal	Normal	Normal						
	222	14	Normal	Normal	Normal						

() : No. of fetuses

Table 2 Effect of cefamandole sodium on the ossification and skeletal anomalies in fetal rats

Treatment and daily dose (mg/kg)	Control	Cefamandole sodium		
		500	1,000	2,000
No. of fetuses examined	125	139	128	123
Retarded ossification				
Stainless corpus vertebrae cervicals				
I	24 (19.2) ^{a)}	31 (22.3)	16 (12.5)	24 (19.5)
II	112 (89.6)	119 (85.6)	117 (91.4)	114 (92.7)
III	107 (85.6)	118 (84.9)	109 (85.2)	105 (84.6)
IV	96 (76.8)	110 (79.1)	104 (81.3)	95 (79.2)
V	91 (72.8)	106 (76.3)	87 (68.0)	82 (66.7)
VI	83 (66.4)	99 (71.2)	80 (62.5)	79 (64.2)
VII	47 (37.6)	55 (39.6)	37 (28.9)	40 (32.5)
Stainless or incomplete sternebrae				
I	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)
II	1 (0.8)	2 (1.4)	3 (2.3)	2 (1.6)
III	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)
IV	1 (0.8)	2 (1.4)	3 (2.3)	2 (1.6)
V	25 (20.0)	34 (24.5)	31 (24.2)	35 (28.5)
VI	3 (2.4)	2 (1.4)	2 (1.6)	2 (1.6)
Stainless or incomplete corpus thoracic vertebrae				
I	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
IX	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)
X	2 (1.6)	4 (2.9)	4 (3.1)	3 (2.4)
XI	4 (3.2)	3 (2.2)	3 (2.3)	12 (9.8)
XII	4 (3.2)	4 (2.9)	9 (7.0)	7 (5.7)
VIII	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)
Stainless hyoid bone				
	2 (1.6)	0 (0)	1 (0.8)	2 (1.6)
No. of vertebrae coccygeae	6.16 ± 0.08 ^{b)}	6.41 ± 0.08	6.46 ± 0.08*	6.24 ± 0.10
Minor change				
Lumber rib	43 (34.4)	44 (31.7)	34 (26.6)	52 (42.3)
Fourteen rib	1 (0.8)	3 (2.2)	5 (3.9)	4 (3.3)
Sacralzth, Lumbarzth	9 (7.2)	2 (1.4)	3 (2.3)	3 (2.4)
Asymmetric arch, atlas	4 (3.2)	3 (2.2)	0 (0)	5 (4.3)
Anomaly	0	0	0	0

a) No. of fetuses (Incidence : %) b) Mean ± SE

* Statistically significant against control at P < 0.05

Table 3 Effect of cefamandole sodium given intraperitoneally to mother rats before mating and early pregnancy on the incidence of visceral anomalies in fetuses

Treatment and daily dose (mg/kg)	Control	Cefamandole sodium		
		500	1,000	2,000
No. of fetuses observed	119	130	123	114
Anomaly				
Hydronephrosis	2	7	1	1
Diaphragmatic hernia	1	0	0	0
Lung atrophy	0	1	0	0
Minor change				
Left running umbilical artery	0	0	0	4

Table 4 Autopsy data of male rats given intraperitoneal administration of cefamandole sodium

Treatment and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart (g%)	Lung (g%)	Liver (g%)	Kidney (g%)	Spleen (mg%)	Pituitary (mg%)	Thyroid (mg%)	Thymus (mg%)	Adrenal (mg%)	Seminal vesicle (mg%)	Ventral prostate (mg%)	Testes (g%)
Control	18	592±9 ^{a)}	0.25±0.01	0.26±0.01	3.19±0.07	0.54±0.01	168±7	2.2±0.1	3.5±0.2	49.7±3.2	8.9±0.3	90.4±2.3	107±5	0.62±0.01
500	20	549±12*	0.25±0.01	0.27±0.01	2.96±0.04*	0.58±0.01*	157±4	2.4±0.1*	3.5±0.1	49.7±3.1	9.0±0.3	94.0±2.8	112±6	0.67±0.01*
1,000	19	537±9*	0.24±0.00	0.27±0.01	3.03±0.06	0.59±0.01*	161±7	2.4±0.1	3.7±0.2	47.3±3.4	9.4±0.3	98.2±3.6	114±7	0.69±0.01*
2,000	18	515±11*	0.25±0.01	0.27±0.01	3.12±0.06	0.64±0.01*	170±6	2.5±0.1*	3.7±0.2	46.1±3.2	10.6±0.4*	99.9±3.1*	124±6*	0.69±0.01*
Absolute organ weight	18		1.45±0.03	1.53±0.03	18.89±0.51	3.17±0.08	995±41	13.2±0.3	20.5±0.9	294±20	52.6±1.6	534±15	634±32	3.67±0.07
500	20		1.37±0.03	1.45±0.03	16.24±0.38*	3.20±0.08	857±24*	13.1±0.4	18.9±0.8	272±16	49.2±1.7	515±17	609±27	3.65±0.06
1,000	19		1.30±0.02*	1.45±0.02*	16.29±0.47*	3.18±0.06	863±38*	12.7±0.4	20.0±0.9	254±19	50.3±1.2	524±16	608±31	3.67±0.06
2,000	18		1.29±0.03*	1.37±0.04*	16.09±0.48*	3.28±0.09	872±33*	12.9±0.4	18.7±0.8	237±16	54.2±2.3	513±17	640±37	3.55±0.05

mg% or g% : mg or g per 100 g body weight

* Statistically significant against control at P < 0.05

a) Mean ± SE

Table 5 Autopsy data of female rats given intraperitoneal administration of cefamandole sodium

Treatment and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart (mg%)	Lung (g%)	Liver (g%)	Kidney (g%)	Spleen (mg%)	Pituitary (mg%)	Thyroid (mg%)	Thymus (mg%)	Adrenal (mg%)	Ovary (mg%)
Control	21	403±6	215±5 ^{a)}	0.27±0.01	3.21±0.08	0.43±0.01	154±5	3.4±0.1	3.9±0.2	51±3	13.9±0.3	28.2±0.7
500	21	402±6	206±3	0.28±0.01	3.23±0.05	0.46±0.03	167±4	3.5±0.1	3.8±0.2	44±2	14.0±0.4	28.5±0.6
1,000	20	396±6	202±2*	0.27±0.00	3.23±0.05	0.44±0.01	171±7	3.6±0.1	3.7±0.1	47±3	14.3±0.4	26.6±0.6
2,000	19	359±9	216±5	0.28±0.01	3.24±0.07	0.46±0.01	159±6	3.7±0.1	3.7±0.2	51±4	15.4±0.7	27.5±0.8
Absolute organ weight	21		867±18	1.07±0.02	12.93±0.28	1.72±0.05	619±22	13.7±0.4	15.5±0.6	204±8	56.0±1.7	114±3
500	21		829±15	1.13±0.04	13.01±0.32	1.83±0.11	673±24	14.2±0.5	15.2±0.7	178±9	56.1±1.7	115±3
1,000	20		802±16*	1.05±0.02	12.78±0.32	1.73±0.04	675±28	14.3±0.5	14.5±0.4	185±12	56.2±1.3	105±3
2,000	19		847±18	1.08±0.02	12.79±0.39	1.79±0.03	629±28	14.5±0.4	14.4±0.5	202±14	60.3±2.4	108±4

mg% or g% : mg or g per 100 g body weight

* Statistically significant against control at P < 0.05

a) Mean ± SE

肥大が観察された。しかし、その程度は雄ラットに比べると軽度であった。臓器重量を示したのが Table 5 である。絶対および相対重量ともに CMD 1,000 mg/kg 群で心重量の有意な減少がみられたが、2,000 mg/kg 群では対照群と差がなかった。雌ラットではその他の臓器重量は対照群と CMD 投与群の間に何ら差がみられなかった。

8. 交尾または妊娠不成立ラットについての検討

Table 1 に明らかな様に、対照群および CMD 各投与群の雌雄ラット同志の同居交配では高率の妊娠成立がみられたが、各群に同居期間中全く交尾しなかった例、交尾はしたが妊娠しない、いわゆる交尾不妊例が少数例認められた。その原因が雄ラットにあるか雌ラットにあるかを調べる目的で、それぞれ正常ラットとの追加交配実験を試みた。交尾しなかった雄ラットを正常雌ラットと同居させた成績を示したのが Table 6 である。この実験でも対照群の 1 例、CMD 500 mg/kg 群の 1 例の雄は交尾しなかったが、他は全例正常雌ラットと交尾し、その妊娠も CMD 1,000 mg/kg 群雄の場合に着床数が少ない以外まったく正常であった。CMD 500 mg/kg 群の不交尾雄は脾腫大があり、血液検査などの成績から白血病の疑いのある疾病動物であった。また、対照群の不交尾雄 1 例は剖検所見でも性腺系に特に異常はみられず、その交尾不成立の原因を明確にできなかった。この正常雌ラットとの交配で得られた胎仔はすべて正常であった。

次に、交尾不妊を来した雄ラットを正常雌ラットと同居交配させた。成績を示したのが Table 7 である。CMD 1,000 mg/kg の 1 例を除き、いずれも正常雌ラットを妊娠させた。対照群および CMD 2,000 mg/kg 群で着床数の減少がみられたが、着床妊卵は各群とも正常に発育し、正常の胎仔が得られた。CMD 1,000 mg/kg 群の交尾不妊 1 例は剖検所見では異常がみられず、妊娠不成立の原因を明確にできなかった。いずれにしても投薬群同志の同居交配で交尾不成立、交尾不妊を来した雄ラットにはこれらの現象を生ずる主たる原因はないといえ、偶発的な結果であったといえる。

一方、投薬群同志の同居でまったく交尾しなかった雌は対照群で 1 例、CMD 2,000 mg/kg 群で 1 例みられた。対照群の雌ラットは雄ラットとの同居開始直後から性周期が消失し、偽妊娠となったため交尾しなかったと考えられた。

CMD 2,000 mg/kg 群の 1 例は正常雄ラットとの交配により妊娠し、その胎仔発育も正常であった。これらラットおよび投薬群同志の交配で交尾不妊となった雌ラットの剖検所見では、性腺および副性器などに特に異常はみられなかった。

この様に投薬群同志の交配で不交尾や交尾不妊となった各群の少数例について、その原因の解明を試みたが、雌雄ともに正常ラットとの間には交尾、妊娠が成立するのが殆んどであり、また、剖検所見でも特に異常を認めなかった。しかも、この様な例は対照群にも出現し、何

Table 6 Reproductive findings of male rats which failed to copulate with females given cefamandole sodium with intact female rats

Treatment and daily dose (mg/kg)	Control	Cefamandole sodium		
		500	1,000	2,000
No. of male rats tested	3	1	1	2
Mating index (%) ^{a)}	67 (2/3)	0 (0/1)	100 (1/1)	100 (2/2)
Fertility index (%) ^{a)}	100 (2/2)	0 (0/0)	100 (1/1)	100 (2/2)
No. of pregnant rats	2	0	1	2
No. of corpora lutea	33 (16.5)		14 (14)	32 (16)
No. of implantation sites	17 (8.5)		4 (4)	29 (14.5)
Implantation ratio (%)	52		29	91
No. of living fetuses	16		4	29
Male : Female ratio	7 : 9		3 : 1	15 : 14
No. of resorbed fetuses	1		0	0
No. of macerated fetuses	0		0	0
No. of died fetuses	0		0	0
Fetal viability (%)	94		100	100

a) See Table 7 for the explanation of each index.

Table 7 Reproductive findings of male rats which failed to impregnate females given cefamandole sodium with intact female rats

Treatment and daily dose (mg/kg)	Control	Cefamandole sodium		
		500	1,000	2,000
No. of male rats tested	2	1	3	1
Mating index (%) ^{a)}	100 (2/2)	100 (1/1)	100 (3/3)	100 (1/1)
Fertility index (%) ^{a)}	100 (2/2)	100 (1/1)	67 (2/3)	100 (1/1)
No. of pregnant rats	2	1	2	1
No of corpora lutea	22 (11)	17 (17)	32 (16)	14 (14)
No. of implantation sites	16 (8)	16 (16)	30 (15)	5 (5)
Implantation ratio (%)	73	94	94	36
No. of living fetuses	16	16	25	5
Male : Female ratio	10 : 6	9 : 7	15 : 10	1 : 4
No. of resorbed fetuses	0	0	3	0
No. of macerated fetuses	0	0	0	0
No. of died fetuses	0	0	0	0
Fetal viability (%)	100	100	88	100

a) See Table 6 for the explanation of each index.

ら用量—作用関係もないことから、CMD によるとは考えにくく、偶発的な現象であったと推察される。

考 察

Cephalosporin 系の新抗生物質である CMD につき雌雄ラットを用いて交配前および妊娠初期投与試験を行った。CMD を雄ラットに長期間投与すると体重増加の抑制が観察された。CMD にこの様な作用があることは既にラット亜急性毒性、特に静注試験でも認められており、まったく同様の現象である。本剤の長期投与により摂餌量が減少することが体重増加抑制に関連しているものと推察される。一般毒性的現象として雌雄ラットともに CMD 投与全群で剖検時盲腸の肥大が観察された。この変化は他の Cephalosporin 系薬物や合成ペニシリンなどの投与でも見られることが報告されており、その原因は腸内細菌叢の変化によると言われている¹⁻³⁾。今回の所見もまったく同様の変化と考えられる。ただ、イヌ亜急性毒性試験ではこの様な盲腸肥大はみられないことから、ラットの様な動物に特有の変化といえる。今回の試験では、解剖前日まで CMD を投与した雄ラットの場合にはこの盲腸肥大は著明であったが、雌ラットでは最終投与から剖検まで 2 週間あったためか雄ラットに比し盲腸肥大は軽かった。このことは CMD 投与で生ずるこの様な変化は明らかに回復性を持っていることを示している。これら体重や盲腸における変化、さらに剖検時の主要臓器重量の変化などから、毒性的には最大

無作用量は 1 日 500 mg/kg と推察される。

この様に、軽度とはいえ何らかの毒性を示す用量を用いてラット交配能に及ぼす影響を調べたが、最高 2,000 mg/kg 投与でも雌雄ラットの交尾能、受精、妊娠の初期発生、妊娠着床などに何の影響もみられず、着床後の胎仔発育も正常であった。さらに、妊娠末期胎仔に関しても、その外形、骨格、内臓などに特記すべき奇形はまったく出現しなかった。本剤が催奇形性を有しないことは臨界期投与試験でも明らかにされている⁴⁾。本試験で対照群も含めて各群で極く少数例の交尾不成功および交尾不妊がみられたが、正常ラットとの追加交配試験ではその原因を雌雄ラットいずれにも求められなかった。対照群にも出現していること、何ら用量—作用関係のないことなどから偶発的な結果であったと推察される。

本試験では、投与開始後比較的早期から体重増加抑制が生じる 2,000 mg/kg を CMD の最高用量としたが、雌雄ラットの繁殖能に対してはこの用量でも何の影響も現れず、雌ラットの性周期なども正常であった。したがって、繁殖能に対する最大無作用量は 2,000 mg/kg、またはそれ以上と結論でき、繁殖能という点では極めて安全性の高い薬物と評価することができる。

謝 辞

本実験に御協力いただいた原 勝巳氏に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) SAVAGE, D.C. & R. DUBOS: Alterations in the caecum and its flora produced by antibacterial drugs. *J. Exptl. Med.* 128: 97~110, 1968
- 2) 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
- 3) 二木力夫, 他: Ceftezole の一般毒性および胎仔への影響。 *Chemotherapy* 24: 671~702, 1976
- 4) 長谷川増彦, 吉田豊彦, 光前嗣郎: Cefamandole のラットおよびウサギにおける催奇形性。 *Chemotherapy* 27 (Suppl.):

EFFECT OF CEFAMANDOLE ON THE FERTILITY
AND REPRODUCTION OF RATSFUMIHIKO KOBAYASHI and KAZUNORI SASAKI
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Cefamandole at doses of 500, 1,000 or 2,000 mg/kg, was administered intraperitoneally to male rats for 9 weeks and to female rats for 14 days prior to mating. The administration regimens were continued for the males and females during cohabitation for mating and for the females during early pregnancy until Day 7 of gestation. All females were necropsied for cesarean section on Day 21 of gestation. All rats survived during the study. Slight but significant inhibition of growth was observed in only the male rats given the compound. No parental toxicity was apparent in the fertility and reproduction phases of the study. Fetal parameters, *i. e.* morphological development, viability, weight and sex distribution were unaffected by the treatment. No defects were observed for visceral and skeletal specimens of the progeny. Cefamandole at doses as great as 2,000 mg/kg, was without effect on the reproductive performance of the rats, and all progeny appeared normal.