

Cefuroxime の安全性に関する検討

第3報 ビーグル犬5週間亜急性毒性と回復実験

伊藤 隆太・川村 弘徳

東邦大学医学部薬理学教室

梶原 三郎・樋田 晋・松浦 慎吾

肥田野 富男・富沢 茂善・矢野 敬子

株式会社薬効開発研究会

田村 穰

新日本実業株式会社東京研究所

Cefuroxime をビーグル犬に1日1回5週間連続, 25, 250 mg/kg 静注, 50, 500 mg/kg 皮下注して, 亜急性毒性と4週間の回復過程を合わせて観察した。

静注, 皮下注の大量群で適用初期に一過性の体重抑制がみられたが, 肝, 腎などの機能および形態には変化なかった。

ビーグル犬における1日の最大安全量は, 静注では 250 mg/kg, 皮下注では 500 mg/kg 以下と推定された。

Cefuroxime(CXM)をビーグル犬に5週間静注あるいは皮下注して, 亜急性毒性と適用終了後一部の動物によって4週間回復時の影響残存の有無について検討した。

I. 材料と方法

1. 検体, 調製法および適用量

CXM を生理食塩液に溶解し, 静注では 25, 250 mg/kg, 皮下注では 50, 500 mg/kg の2段階とし, それぞれ日曜日を除き5週間適用した。CXM は大量群では 20 w/v %, 小量群では 5 w/v % の溶液とし, 用時調製した。対照群には生理食塩液を適用した。適用終了後引き続き4週間の回復実験を行なった。

2. 供試動物

12ヶ月齢のビーグル犬(CSK-諏訪ファーム)を1週間飼育観察し, 健康な個体を1群雌雄各3頭(体重9~10kg)として用いた。うち1頭は回復実験に供した。

3. 飼育環境

温度 23±2°C, 湿度 55±5%の恒温恒湿下で飼育し, 固型飼料(JCL, CD-1)は1日1匹当たり400gに制限して朝夕2回に分けて与え水道水は自由に摂取させた。

4. 検査項目

CXM の適用前, 適用後および回復実験終了後に検査を行なった。すなわち,

1) 一般症状および体重: 一般症状の観察は毎日行ない, 体重は週2回測定した。

2) 尿検査: pH, 蛋白, 糖, ケトン体, 潜血, ビリルビンおよびウロビリノーゲン。

Fig. 1 Body weight gain in beagle dogs administered CXM intravenously for 5 weeks

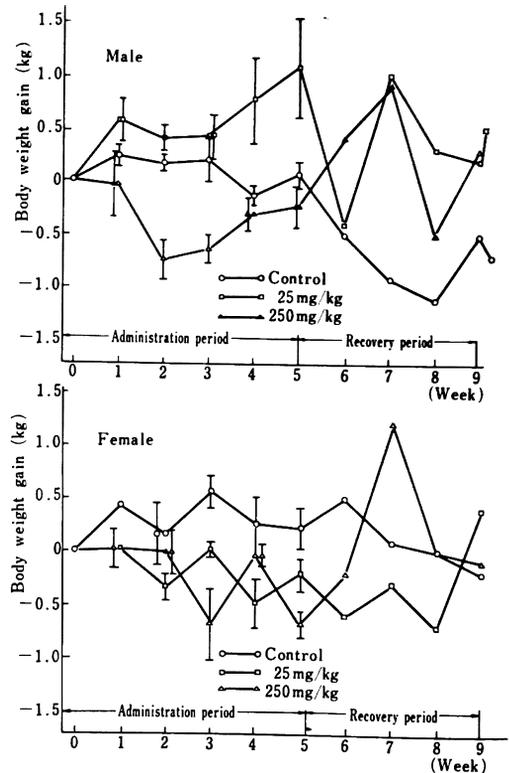


Table 1 Urinary findings of dogs(i. v.)

(T : trace)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	Pretreatment						
			pH	Protein	Glucose	Ketone body	Occult blood	Bilirubin	Urobilinogen
Male	Control	4	7.0	—	—	—	+	—	±
		5	7.0	—	—	—	+	—	±
		6	7.0	T	—	—	—	—	±
	25	16	7.0	T	—	—	—	—	±
		17	6.0	—	—	—	—	—	±
		18	8.0	—	—	—	—	—	±
	250	28	7.0	—	—	—	—	—	±
		29	8.0	+	—	—	—	—	±
		30	7.0	+	—	—	—	—	±
Female	Control	10	6.0	T	—	—	—	—	±
		11	6.0	—	—	—	+	—	±
		12	8.0	—	—	—	—	—	±
	25	22	8.0	T	—	—	—	—	±
		23	8.0	—	—	—	—	—	±
		24	6.0	—	—	—	—	—	±
	250	34	7.0	—	—	—	—	—	±
		35	7.0	—	—	—	—	—	±
		36	8.0	—	—	—	—	—	±
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	5 weeks						
			pH	Protein	Glucose	Ketone body	Occult blood	Bilirubin	Urobilinogen
Male	Control	5	8.0	###	—	—	—	—	±
		6	8.0	###	—	—	—	—	±
	25	17	6.0	+	—	—	—	—	±
		18	8.0	+	—	—	—	—	±
	250	29	6.0	+	—	—	—	+	±
		30	6.5	+	—	—	—	—	±
Female	Control	11	7.0	±	—	—	—	—	±
		12	7.0	T	—	—	—	—	±
	25	23	7.0	+	—	—	—	+	±
		24	6.0	±	—	—	—	—	±
	250	35	7.0	—	—	—	—	—	±
		36	8.0	+	—	—	—	—	±
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	4 weeks recovery						
			pH	Protein	Glucose	Ketone body	Occult blood	Bilirubin	Urobilinogen
Male	Control	4	7.0	+	—	—	—	—	+
	25	16	8.0	+	—	—	—	—	±
	250	28	7.0	+	—	—	—	—	±
Female	Control	10	7.0	+	—	—	—	—	±
	25	22	7.0	+	—	—	—	—	±
	250	34	7.0	T	—	—	—	—	±

Table 2-1 Hematological findings of dogs (i. v.)

Period		Pretreatment									
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential blood count (%)				
							Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono
Male	Control	4	778	159	17.9	53.0	8	0	59	33	0
		5	658	196	15.6	47.0	0	0	79	16	5
		6	575	157	14.1	43.0	1	0	73	25	1
		Mean	670.3	170.7	15.9	47.7	3.0	0.0	70.3	24.7	2.0
		± S. E.	58.9	12.7	1.1	2.9	2.5	0.0	5.9	4.9	1.5
	25	16	662	141	15.5	45.0	1	0	62	36	1
		17	634	181	15.9	51.0	0	3	63	30	4
		18	565	132	14.5	44.0	0	0	86	8	6
		Mean	620.3	151.3	15.3	46.7	0.3	1.0	70.3	24.7	3.7
		± S. E.	28.8	15.1	0.4	2.2	0.3	1.0	7.8	8.5	1.5
	250	28	650	148	15.4	48.0	4	0	65	25	6
		29	636	208	15.5	46.0	5	0	70	24	1
30		712	158	17.9	53.0	4	2	68	26	0	
Mean		666.0	171.3	16.3	49.0	4.3	0.7	67.7	25.0	2.3	
± S. E.		23.4	18.6	0.8	2.1	0.3	0.7	1.5	0.6	1.9	
Female	Control	10	633	209	16.1	48.0	3	1	71	25	0
		11	783	109	18.6	58.0	0	0	48	52	0
		12	668	168	16.7	—	1	0	60	39	0
		Mean	694.7	162.0	17.1	(53.0)	1.3	0.3	59.7	38.7	0.0
		± S. E.	45.3	29.0	0.8	(5.0)	0.9	0.3	6.3	7.8	0.0
	25	22	649	142	16.1	48.0	1	3	57	36	3
		23	611	137	15.1	44.5	3	1	63	33	0
		24	700	140	18.1	55.0	2	0	28	70	0
		Mean	653.3	139.6	16.4	49.2	2.0	1.3	49.3	46.3	1.0
		± S. E.	25.8	1.5	0.9	3.1	0.6	0.9	10.8	11.9	1.0
	250	34	750	144	18.0	56.0	1	0	43	53	3
		35	729	133	16.8	50.0	2	0	66	29	3
36		598	145	14.6	44.0	0	2	55	42	1	
Mean		692.3	140.7	16.5	50.0	1.0	0.7	54.7	41.3	2.3	
± S. E.		47.6	3.8	1.0	3.5	0.6	0.7	6.6	6.9	1.7	

3) 血液検査：赤血球数，血色素量，血球容積，白血球数および白血球百分比。

4) 血清生化学検査：s-GOT, s-GPT, アルカリホスファターゼ，総ビリルビン，コレステロール，血糖，総蛋白，アルブミン，A/G比，尿素窒素，クレアチニン， Na^+ ， K^+ および Cl^- 。

5) 剖検：外表および内部諸器官について行なった。

6) 器官湿重量測定：心，肺，肝，脾，腎，副腎，生殖器，脳下垂体，甲状腺，脳および前立腺。

7) 光学顕微鏡検査：上記諸器官に胃，大腸，小腸および脾を加えた諸器官について 10% ホルマリン固定後

に検査した。

8) 電子顕微鏡検査：各群の雌雄各 1 例の肝と腎について行なった。

9) 統計処理法：体重，血液検査，血清生化学検査および器官湿重量の結果に関しては t-検定により対照群との有意差を検定した。

回復実験終了後の諸検査の結果の変動に関しては，対照群との差がおよそ 20% を目安にして判断した。

II. 成 績

静脈内適用

A. 適用前および適用期間中の推移

Table 2-2 Hematological findings of dogs(i. v.)

Period		5 weeks									
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential blood count (%)				
							Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono
Male	Control	5	580	151	14.9	45.0	0	5.0	61.0	34.0	0
		6	489	138	12.2	37.0	1.0	4.0	71.0	24.0	0
		Mean	534.5	144.5	13.6	41.0	0.5	4.5	66.0	29.0	0.0
		\pm S. E.	45.5	6.5	1.3	4.0	0.5	0.5	5.0	5.0	0.0
	25	17	564	148	13.6	42.0	0	1.0	75.0	23.0	2.0
		18	554	110	13.1	41.0	0	0	74.0	24.0	1.0
		Mean	559.0	129.0	13.4	41.5	0.0	0.5	74.5	23.5	1.5
		\pm S. E.	5.0	19.0	0.2	0.5	0.0	0.5	0.5	0.5	0.5
	250	29	619	160	14.9	47.0	0	1.0	73.0	25.0	1.0
30		714	146	15.0	50.0	0	3.0	76.0	20.0	1.0	
Mean		666.5	153.0	15.0	48.5	0.0	2.0	74.5	22.5	1.0	
\pm S. E.		47.5	7.0	0.1	1.5	0.0	1.0	1.5	2.5	0.0	
Female	Control	11	634	106	15.8	49.0	0	0	74.0	26.0	0
		12	551	176	12.9	40.5	1.0	0	57.0	42.0	0
		Mean	592.5	141.0	14.4	44.8	0.5	0.0	65.5	34.0	0.0
		\pm S. E.	41.5	35.0	1.4	4.2	0.5	0.0	8.5	8.0	0.0
	25	23	526	73	12.8	38.5	0	9.0	62.0	29.0	0
		24	566	104	13.9	46.0	2.0	3.0	63.0	29.0	3.0
		Mean	546.0	88.5	13.4	42.3	1.0	6.0	62.5	29.0	1.5
		\pm S. E.	20.0	15.5	0.5	3.7	1.0	3.0	0.5	0.0	1.5
	250	35	565	117	12.9	—	0	1.0	74.0	21.0	4.0
36		514	83	12.5	40.0	0	1.0	39.0	58.0	2.0	
Mean		539.5	100.0	12.7	—	0.0	1.0	56.5	39.5	3.0	
\pm S. E.		25.5	17.0	0.2	—	0.0	0.0	17.5	18.5	1.0	
Period		4 weeks recovery									
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential blood count (%)				
							Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono
Male	Control	4	604	114	15.9	49.5	0	7.5	62.5	28.5	1.5
	25	16	768	127	13.7	37.0	0	8.0	53.0	39.0	0
	250	28	547	115	12.7	41.0	0	5.5	51.5	41.5	1.5
Female	Control	10	552	129	13.3	42.6	0	12.5	56.5	30.0	1.0
	25	22	468	96	14.3	44.0	0	12.0	49.5	37.0	1.5
	250	34	656	133	14.9	46.0	0	10.5	51.0	37.0	1.5

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)

特記すべき症状も死亡例もなかった。

平均体重は, 250 mg/kg 群の雄で適用期間の2~3週目に有意の減少をみたが, 徐々に増加傾向を示した。25 mg/kg 群では対照群よりも強い増加傾向を示した。

雌の CXM 群は対照群と大差のない変動を示した。いずれの群でも個体間の体重のパラツキがみられた。

2. 尿所見

a. 適用前検査 (Table 1)

1) pH: 対照群の雄は 7.0, 雌は 6.0~7.0, 25 mg/

Table 3-1 Biochemical findings of dogs (i. v.)

Period		Pretreatment														
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	s-GOT (Karmen-unit)	s-GPT (Karmen-unit)	Al-P (K-A unit)	Gluc (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Bilir (mg/dl)	CHL (mg/dl)	T-Pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	4	36.5	40.0	16.4	78	20.45	0.48	137	6.44	5.01	3.50	1.0	145	5.0	114
		5	32.0	40.0	8.5	95	10.80	0.58	112	6.35	5.27	4.88	1.0	145	4.8	116
		6	34.0	48.5	5.9	69	9.00	0.27	102	6.69	4.84	2.62	0.9	155	5.2	111
		Mean	34.2	42.8	10.3	80.7	13.42	0.44	117.0	6.49	5.04	3.67	1.0	148.3	5.0	113.6
	± S.E.	1.3	2.8	3.2	7.6	3.56	0.09	10.4	0.10	0.13	0.66	0.0	3.3	0.1	1.5	
	25	16	45.0	48.0	9.8	68	27.60	1.02	137	6.72	5.00	2.91	1.0	145	5.4	109
		17	34.0	46.0	12.2	55	21.60	0.28	123	6.14	5.01	4.43	0.8	165	4.6	117
		18	32.0	41.0	7.9	92	22.00	0.20	136	5.97	4.66	3.56	1.0	155	5.2	119
		Mean	37.0	45.0	10.0	71.7	23.73	0.50	132.0	6.28	4.89	3.63	0.9	155.0	5.1	115.0
	± S.E.	4.0	2.1	1.2	10.8	1.94	0.26	4.5	0.23	0.12	0.44	0.1	5.8	0.2	3.1	
	250	28	41.5	68.5	7.4	73	10.20	0.78	130	6.11	4.85	3.85	0.9	145	4.2	113
		29	34.5	43.0	7.2	79	13.05	0.69	148	5.97	4.71	3.74	1.1	145	5.0	110
30		32.0	40.5	8.9	100	8.10	0.41	115	6.59	5.10	3.42	1.0	165	5.0	107	
Mean		36.0	50.7	7.8	84.0	10.45	0.63	131.0	6.22	4.89	3.67	1.0	151.7	4.7	110.0	
± S.E.	2.8	9.0	0.5	8.2	1.43	0.11	9.5	0.19	0.11	0.13	0.1	6.7	0.3	1.7		
Female	Control	10	25.5	52.0	8.8	68	21.70	0.63	131	6.12	5.00	4.46	0.7	155	4.8	107
		11	47.0	54.0	9.0	112	9.80	0.73	118	6.69	5.25	3.65	0.9	135	4.8	109
		12	43.0	48.0	8.8	92	17.30	0.25	147	6.39	4.71	2.80	0.8	145	4.8	113
		Mean	38.5	51.3	8.9	90.7	16.27	0.54	132.0	6.40	4.99	3.64	0.8	145.0	4.8	109.6
	± S.E.	6.6	1.8	0.1	12.7	3.47	0.15	8.4	0.17	0.16	0.48	0.1	5.8	0.0	1.8	
	25	22	44.0	33.5	9.7	77	19.10	0.92	162	6.30	4.55	2.60	0.9	155	5.8	113
		23	34.5	43.0	6.5	84	7.75	0.44	137	5.97	4.69	3.66	0.9	145	4.0	109
		24	32.0	37.0	8.1	98	18.40	0.66	169	6.69	5.08	3.16	0.8	145	4.2	113
		Mean	36.8	37.8*	8.1	86.3	15.08	0.67	156.0	6.32	4.77	3.14	0.9	148.3	4.7	111.6
	± S.E.	3.7	2.8	0.9	6.2	3.67	0.14	9.7	0.21	0.16	0.31	0.0	3.3	0.6	1.3	
	250	34	34.5	68.0	8.4	101	1.35	0.20	147	5.97	4.78	4.02	0.8	145	5.0	114
		35	32.5	49.0	9.9	97	13.70	0.42	150	6.89	4.79	2.28	0.8	145	5.0	110
36		67.5	33.5	9.0	115	14.35	0.43	175	6.05	4.84	4.00	1.0	145	5.0	110	
Mean		44.8	50.2	9.1	104.3	9.80	0.35	157.3	6.30	4.80	3.43	0.9	145.0	5.0	111.3	
± S.E.	11.4	10.0	0.4	5.5	4.23	0.08	8.9	0.29	0.02	0.58	0.1	0.0	0.0	1.3		

* Significant ($p < 0.05$)

kg 群の雄は 6.0~8.0, 雌は 6.0~8.0, 250mg/kg 群の雌は 7.0~8.0, 雌は 7.0~8.0 であった。

2) 蛋白: 対照群の雌雄と 25 mg/kg 群の雌雄に痕跡が 1 例ずつ, 250mg/kg 群の雄に(+)が 2 例みられた他は(-)であった。

3) 潜血: 対照群の雌雄に(+)が 1 例ずつ, 雄に(++)が 1 例みられた他は(-)であった。

4) ウロビリノーゲン: すべての個体で(±)であった。

5) その他: 糖, ケトン体, ビリルビンは全個体とも(-)であった。

b. 適用後検査 (Table 1)

1) pH: 対照群の雄は 8.0, 雌は 7.0, 25mg/kg 群の雄は 6.0 と 8.0, 雌は 6.0 と 7.0, 250 mg/kg 群の雄は 6.0 と 6.5, 雌は 7.0 と 8.0 であった。

2) 蛋白: 対照群の雄は(卅), 雌は(±)と痕跡, 25 mg/kg 群の雄は(+), 雌は(±)と(+), 250 mg/kg 群の雄は(+)と(++), 雌は(-)と(+)であった。

Table 3-2 Biochemical findings of dogs(i. v.)

Period		5 weeks														
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	s-GOT (Karmen-unit)	s-GPT (Karmen-unit)	Al-P (K-A unit)	Gluc (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Bilir (mg/dl)	CHL (mg/dl)	T-Pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	5	59.0	34.0	5.1	97	56.15	0.53	154	11.06	3.50	0.46	1.0	155	4.4	102
		6	87.5	37.5	2.9	66	33.60	0.48	142	9.85	2.79	0.40	0.9	155	4.4	105
		Mean	73.3	35.8	4.0	81.5	44.88	0.51	148.0	10.46	3.15	0.43	1.0	155.0	4.4	103.5
		±S.E.	14.3	1.8	1.1	15.5	11.28	0.03	6.0	0.61	0.36	0.03	0.1	0.0	0.0	1.5
	25	17	62.0	36.5	6.0	57	50.10	0.19	137	6.72	3.19	0.90	1.1	155	3.8	100
		18	91.0	30.5	5.2	62	47.20	0.46	150	10.04	2.94	0.41	1.0	145	4.1	108
		Mean	76.5	33.5	5.6	59.5	48.65	0.33	143.5	8.38	3.07	0.66	1.1	150.0	4.0	104.0
		±S.E.	14.5	3.0	0.4	2.5	1.45	0.14	6.5	1.66	0.13	0.25	0.1	5.0	0.2	4.0
	250	29	128.5	35.0	4.9	53	68.45	0.75	343	9.26	3.15	0.52	1.1	145	4.2	102
		30	43.5	32.0	8.1	70	50.10	0.24	130	6.99	3.35	0.92	1.0	140	4.0	97
		Mean	86.0	33.5	6.5	61.5	59.28	0.50	236.5	8.13	3.25	0.72	1.1	142.5	4.1	99.5
		±S.E.	42.5	1.5	1.6	8.5	9.18	0.26	106.5	1.14	0.10	0.20	0.1	2.5	0.1	2.5
Female	Control	11	38.5	41.0	8.1	88	61.70	1.63	234	7.78	3.39	0.77	0.9	135	4.4	103
		12	73.5	34.5	6.1	91	58.20	1.28	173	7.37	3.22	0.78	1.4	135	4.5	104
		Mean	56.0	37.8	7.1	89.5	59.95	1.46	203.5	7.58	3.31	0.78	1.2	135.0	4.5	103.5
		±S.E.	17.5	3.3	1.0	1.5	1.75	0.18	30.5	0.21	0.09	0.01	0.3	0.0	0.1	0.5
	25	23	23.0	34.0	6.0	103	66.30	1.71	179	7.29	3.58	0.96	0.9	145	4.2	110
		24	19.5	25.0	6.0	77	70.30	1.06	174	6.89	3.47	1.01	0.8	126	4.4	105
		Mean	21.3	29.5	6.0	90.0	68.30	1.39	176.5	7.09	3.53	0.99*	0.9	135.5	4.3	107.5
		±S.E.	1.8	4.5	0.0	13.0	2.00	0.33	2.5	0.20	0.06	0.03	0.1	9.5	0.1	2.5
	250	35	40.0	35.5	9.5	114	71.80	1.09	227	7.35	3.08	0.72	1.1	126	4.2	104
		36	30.5	26.0	8.1	82	53.70	0.56	139	5.97	3.21	1.16	0.9	73	2.4	109
		Mean	35.3	30.8	8.8	98.0	62.75	0.83	183.0	6.66	3.15	0.94	1.0	99.5	3.3	106.5
		±S.E.	4.8	4.8	0.7	16.0	9.05	0.27	44.0	0.69	0.07	0.22	0.1	26.5	0.9	2.5
Period		4 weeks recovery														
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	s-GOT (Karmen-unit)	s-GPT (Karmen-unit)	Al-P (K-A unit)	Gluc (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Bilir (mg/dl)	CHL (mg/dl)	T-Pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	4	62.5	23.0	10.5	197	11.10	0.28	218	6.12	3.12	1.04	1.0	155	4.4	108
	25	16	64.0	52.0	8.0	160	11.20	0.21	240	5.81	3.02	1.08	1.3	116	4.2	109
	250	28	42.5	40.0	8.8	177	10.45	0.30	216	5.55	2.73	0.97	0.8	174	4.4	108
Female	Control	10	51.5	39.0	8.8	156	15.80	0.21	180	5.90	2.88	0.95	0.9	174	5.1	105
	25	22	58.0	26.0	8.9	214	9.80	0.38	188	5.71	2.79	0.96	1.1	165	4.8	107
	250	34	69.5	63.0	7.0	184	12.75	0.15	365	6.28	3.23	1.06	1.0	160	4.4	107

* Significant ($p < 0.05$)

3) ウロビリノーゲン：対照群は雌雄ともに(±)であり、25 mg/kg 群の雌雄とも(±)、250 mg/kg 群も雌雄ともに(±)であった。

4) 総ビリルビン：対照群は雌雄ともに(-)、25 mg/kg 群の雌では(-)と(±)、雄では(-)、250 mg/kg 群の雌では(-)と(+)、雌では(-)であった。

Table 4 Wet organ

Period	Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	Heart		Lung		Liver		Spleen		Kidney			
												Right		Left	
				wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%
5 weeks	Male	Control	5	84.6	0.90	82.4	0.88	278.5	2.96	32.40	0.34	26.40	0.28	28.00	0.30
			6	71.5	0.75	97.5	1.03	330.5	3.48	25.84	0.27	26.50	0.28	26.91	0.28
			Mean ± S. E.	78.1 6.5	0.83 0.07	90.0 7.5	0.96 0.07	304.5 26.0	3.22 0.26	29.12 3.28	0.31 0.03	26.45 0.05	0.28 0.00	27.46 0.54	0.29 0.01
		25	17	79.5	0.72	87.5	0.80	291.5	2.65	28.77	0.26	24.38	0.22	25.75	0.23
			18	89.5	0.82	72.0	0.66	280.0	2.57	16.61	0.15	24.34	0.22	23.68	0.22
			Mean ± S. E.	84.5 5.0	0.77 0.05	79.8 7.7	0.73 0.07	285.8 5.7	2.61 0.04	22.69 6.08	0.21 0.05	24.36** 0.02	0.22 0.00	24.72 1.03	0.23* 0.01
	250	29	89.6	0.88	78.4	0.77	347.0	3.40	26.54	0.26	22.60	0.22	23.76	0.23	
		30	92.5	0.97	82.5	0.87	334.0	3.52	29.91	0.30	26.39	0.28	26.41	0.28	
		Mean ± S. E.	91.1 1.4	0.93 0.04	80.5 2.0	0.82 0.05	340.5 6.5	3.46 0.06	27.73 1.18	0.28 0.02	24.50 1.89	0.25 0.03	25.09 1.32	0.26 0.02	
	Female	Control	11	94.0	0.85	97.0	0.88	452.0	4.11	37.00	0.34	28.46	0.26	27.76	0.25
			12	66.3	0.71	72.5	0.78	241.5	2.60	22.26	0.24	25.73	0.28	26.63	0.29
			Mean ± S. E.	80.2 13.8	0.78 0.07	84.8 13.2	0.83 0.05	346.8 105.2	3.36 0.75	29.63 7.37	0.29 0.05	27.10 1.36	0.27 0.01	27.20 0.56	0.27 0.02
25		23	79.8	0.84	75.9	0.80	367.0	3.86	26.23	0.28	24.68	0.26	25.71	0.27	
		24	88.5	0.96	72.5	0.79	363.5	3.95	30.31	0.33	23.31	0.25	22.52	0.24	
		Mean ± S. E.	84.2 4.3	0.90 0.06	74.2 1.7	0.80 0.01	365.3 1.7	3.91 0.04	28.27 2.04	0.31 0.02	24.00 0.68	0.26 0.01	24.12 1.59	0.26 0.01	
250	35	80.5	0.89	79.2	0.88	336.4	3.74	21.50	0.24	25.31	0.28	26.32	0.29		
	36	70.0	0.82	74.3	0.87	250.5	2.95	22.51	0.26	19.95	0.23	21.03	0.25		
	Mean ± S. E.	75.3 15.2	0.86 0.03	76.8 2.4	0.88 0.01	293.5 42.9	3.35 0.39	22.01 0.50	0.25 0.01	22.63 0.68	0.26 0.02	23.68 2.64	0.27 0.02		
4 weeks re-recovery	Male	Control	4	94.2	0.96	82.4	0.84	314.4	3.21	28.56	0.29	23.05	0.24	22.92	0.23
		25	16	92.6	0.81	94.4	0.82	345.0	3.00	27.13	0.24	23.91	0.21	24.25	0.21
		250	28	98.0	0.95	90.2	0.88	365.0	3.54	27.22	0.26	29.59	0.29	29.33	0.28
	Female	Control	10	84.0	0.85	80.1	0.81	360.0	3.64	30.39	0.31	24.41	0.25	23.44	0.24
		25	22	92.0	0.94	83.8	0.86	332.4	3.39	22.40	0.23	24.51	0.25	23.12	0.24
		250	34	71.8	0.73	76.2	0.78	402.0	4.10	31.76	0.32	23.78	0.24	25.49	0.26

* Significant ($p < 0.05$), ** Significant ($p < 0.01$)

5) その他：糖，ケトン体および潜血は全個体とも(一)であった。

3. 血液所見 (Table 2)

a. 適用前検査：すべての検査項目には，全個体とも異常なかった。

b. 適用後検査：すべての検査項目について，CXM群と対照群との間に有意差はなかった。

4. 血清生化学所見 (Table 3)

a. 適用前検査

1) s-GPT: 25 mg/kg 群の雌に若干低値がみられた。

2) その他の検査：対照群に比べ変化なかった。

b. 適用後検査

1) A/G 比: 25 mg/kg 群の雌は，有意の上昇を示した。

2) その他の検査項目：CXM 群と対照群との間に有

weight of dogs (i. v.)

Adrenal gland ^{a)}				Testis/Ovary				Thyroid ^{a)}		Pituitary ^{b)}		Brain		Prostate	
Right		Left		Right		Left									
Wt	%	Wt	%	Wt	%	Wt	%	Wt	%	Wt	%	Wt	%	Wt	%
0.74	0.79	0.72	0.77	7.44	0.079	7.58	0.081	1.27	1.35	27.8	0.30	76.0	0.81	6.50	0.069
0.62	0.65	0.64	0.67	6.15	0.065	6.10	0.064	0.83	0.87	42.9	0.45	58.5	0.62	3.80	0.040
0.68	0.72	0.68	0.72	6.80	0.072	6.84	0.073	1.05	1.11	35.4	0.38	67.3	0.72	5.15	0.055
0.06	0.07	0.04	0.05	0.64	0.007	0.74	0.008	0.22	0.24	7.5	0.07	8.7	0.09	1.35	0.014
0.72	0.65	0.72	0.65	7.63	0.069	7.70	0.070	0.92	0.84	66.5	0.60	90.5	0.82	4.98	0.045
0.61	0.56	0.53	0.49	8.61	0.079	8.16	0.075	0.91	0.83	61.1	0.56	98.5	0.90	4.57	0.042
0.67	0.61	0.63	0.57	8.12	0.074	7.93	0.073	0.92	0.84	63.8	0.58	94.5	0.86	4.78	0.044
0.05	0.04	0.09	0.08	0.49	0.005	0.23	0.002	0.01	0.01	2.7	0.02	4.0	0.04	0.20	0.001
0.65	0.64	0.68	0.67	5.79	0.057	5.57	0.055	1.22	1.20	55.8	0.55	93.5	0.92	4.12	0.040
0.61	0.64	0.52	0.55	7.54	0.079	7.45	0.078	0.95	1.00	49.9	0.53	78.3	0.82	6.63	0.070
0.63	0.64	0.60	0.61	6.67	0.068	6.51	0.067	1.09	1.10	52.9	0.54	85.9	0.87	5.38	0.055
0.02	0.00	0.08	0.06	0.87	0.011	0.94	0.045	0.13	0.10	2.9	0.01	7.6	0.05	1.25	0.015
0.78	0.71	0.76	0.69	0.37 ^{a)}	0.34 ^{a)}	0.89 ^{a)}	0.81 ^{a)}	1.02	0.93	63.3	0.58	82.4	0.75		
0.64	0.69	0.63	0.68	0.58	0.62	0.56	0.60	1.10	1.18	54.3	0.58	78.5	0.84		
0.71	0.70	0.70	0.69	0.48	0.48	0.73	0.71	1.06	1.06	58.8	0.58	80.5	0.80		
0.07	0.01	0.06	0.01	0.10	0.14	0.16	0.10	0.04	0.12	4.5	0.00	1.9	0.04		
0.65	0.68	0.64	0.67	1.19	1.25	0.84	0.88	1.07	1.13	71.3	0.75	84.3	0.89		
0.64	0.70	0.60	0.65	0.63	0.68	0.52	0.57	1.01	1.10	70.7	0.77	74.3	0.81		
0.65	0.69	0.62	0.66	0.91	0.97	0.68	0.73	1.04	1.12	71.0	0.76	79.3	0.85		
0.01	0.01	0.02	0.01	0.28	0.28	0.16	0.15	0.03	0.01	0.3	0.01	5.0	0.04		
0.63	0.70	0.59	0.66	0.66	0.73	0.91	1.01	0.89	0.99	72.5	0.81	73.5	0.82		
0.62	0.73	0.63	0.74	0.58	0.68	0.74	0.87	0.57	0.67	59.9	0.70	87.0	1.02		
0.63	0.72	0.61	0.70	0.62	0.71	0.83	0.94	0.73	0.83	66.2	0.76	80.3	0.92		
0.01	0.01	0.02	0.04	0.04	0.02	0.08	0.07	0.16	0.16	6.3	0.05	6.7	0.10		
0.62	0.63	0.71	0.72	9.86	0.101	9.81	0.100	1.08	1.10	57.8	0.59	91.8	0.94	4.44	0.045
0.58	0.50	0.56	0.49	13.20	0.115	12.21	0.110	0.92	0.80	66.8	0.58	88.0	0.77	7.84	0.069
0.55	0.53	0.56	0.54	7.20	0.070	9.20	0.089	0.97	0.94	62.3	0.60	94.6	0.92	4.33	0.042
0.61	0.62	0.70	0.71	0.59	0.60	0.66	0.67	1.29	1.30	76.6	0.77	79.9	0.81		
0.45	0.46	0.56	0.57	0.69	0.70	0.80	0.82	0.94	0.96	80.3	0.82	90.1	0.92		
0.60	0.61	0.72	0.73	0.66	0.67	0.49	0.50	0.89	0.91	53.6	0.55	84.0	0.86		

wt : g, a) : $\times 10^{-2}$ g%, b) : mg, mg%

意差はなかった。

5. 剖検所見

肉眼的には特に変化なかった

6. 器官湿重量 (Table 4)

a. 実重量

1) 増加した器官: なし。

2) 減少した器官: 腎 (右, 25mg/kg 群雄)。

b. 比体重値

1) 増加した器官: なし。

2) 減少した器官: 腎 (左, 25mg/kg 群雄)。

7. 光顕所見

1) 肝: 肝細胞核の一部消失が対照群の雌に1例, 25, 250mg/kg 群の雄に2例ずつ, 雌に1例ずつみられた。類洞の拡張が対照群の雌雄に1例ずつ, 25, 250mg/kg 群の雄に2例ずつ, 雌に1例ずつみられた。250mg/kg 群の雄1例にうっ血がみられた。

対照群のみにみられた所見はクーパー細胞の活性化(雄2例), グリコーゲン量増加(雌1例), およびグリッソ管内細胞浸潤(雄1例)であった。

2) その他の器官: 異常所見はなかった。

8. 電顕所見

1) 肝: 250 mg/kg 群の雄1例にうっ血が認められた。

2) 腎: 変化なかった。

B. 回復期間中の推移

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)

特記すべき症状も死亡例もなかった。

2. 尿所見 (Table 1)

1) pH: 対照群の雌雄は 7.0, 25 mg/kg 群の雄は 8.0, 雌は 7.0, 250 mg/kg 群の雌雄も 7.0 であった。

2) 蛋白: 250 mg/kg 群の雌が痕跡であった他は, すべての個体で (+) であった。

3) ウロビリノーゲン: 対照群の雄で (+) であった他は, すべての個体で (±) であった。

4) その他: 糖, ケトン体, 潜血およびビリルビンは全個体とも (-) であった。

3. 血液所見 (Table 2)

1) 血色素量: 250 mg/kg 群の雄で低下した。

2) 白血球数: 25 mg/kg 群の雄で減少した。

3) 白血球百分比: 250 mg/kg 群の雄にリンパ球増加がみられた。

4) その他: 特記すべき異常はなかった。

4. 血清生化学所見 (Table 3)

1) s-GOT: 250 mg/kg 群の雄で増加した。

2) s-GPT: 25 mg/kg 群の雄と 250 mg/kg 群の雌雄で増加した。

3) 総ビリルビン: 25 mg/kg 群の雄で増加した。

4) コレステロール: 250 mg/kg 群の雄で増加した。

5) Na⁺: 25 mg/kg 群の雄で減少した。

6) その他: 特記すべき異常はみられなかった。

5. 剖検所見

肉眼的には変化はみられなかった。

6. 器官湿重量 (Table 4)

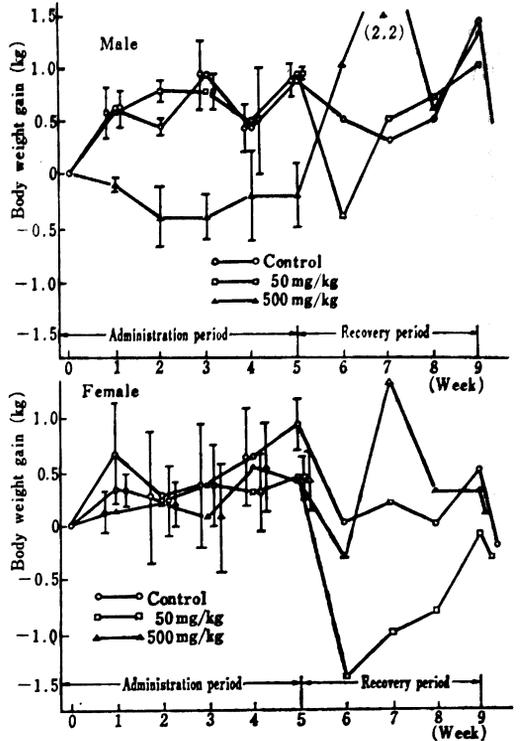
a. 実重量

1) 増加した器官: 腎 (左右, 250 mg/kg 群雄), 睪丸 (左右, 25 mg/kg 群), 卵巣 (左, 25 mg/kg 群), 前立腺 (25 mg/kg 群)。

2) 減少した器官: 脾 (25 mg/kg 群雌), 副腎 (右, 25 mg/kg 群雌雄, 左, 25 mg/kg 群雌), 睪丸 (左, 250 mg/kg 群), 卵巣 (右, 250 mg/kg 群), 脳下垂体 (250 mg/kg 群雌), 甲状腺 (25, 250 mg/kg 群雌)。

b. 比体重値

Fig. 2 Body weight gain in beagle dogs administered CXM subcutaneously for 5 weeks



1) 増加した器官: 卵巣 (右, 25 mg/kg 群), 前立腺 (25 mg/kg 群)。

2) 減少した器官: 脾 (25 mg/kg 群雌), 副腎 (右, 25, 250 mg/kg 群雌, 左, 25 mg/kg 群雌), 睪丸 (左, 250 mg/kg 群), 脳下垂体 (250 mg/kg 群雌), 甲状腺 (25, 250 mg/kg 群雌)。

7. 光顕所見

1) 肝: 対照群の雄に核の一部消失, 間質における小円形細胞浸潤, うっ血がみられ, 雌に核の一部消失がみられた。25 mg/kg 群では, 雄に核の一部消失と類洞の拡張がみられ雌に核の一部消失がみられた。

2) 他の器官: 変化なかった。

8. 電顕所見

1) 肝: 変化はみられなかった。

2) 腎: 250 mg/kg 群の雌に極めて軽度なミトコンドリアの減少がみられた。

皮下適用

A. 適用前および適用期間中の推移

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 2)

特記すべき症状も死亡例もなかった。

平均体重は, 雄 500 mg/kg 群に増加抑制傾向があったが, 50 mg/kg 群では対照群と差がなかった。雌では

Table 5 Urinary findings of dogs (s. c.)

T : trace

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	Pretreatment							
			pH	Protein	Glucose	Ketone body	Occult blood	Bilirubin	Urobilinogen	
Male	Control	1	8.0	T	-	-	-	+	-	±
		2	8.0	-	-	-	-	-	-	±
		3	8.0	-	-	-	-	-	-	±
	50	13	8.0	-	-	-	-	-	-	±
		14	7.0	+	-	-	-	-	-	±
		15	8.0	+	-	-	-	-	-	±
	500	25	6.0	T	-	-	-	-	-	±
		26	8.0	T	-	-	-	-	-	±
		27	7.0	-	-	-	-	-	-	±
Female	Control	7	7.0	-	-	-	-	+	-	±
		8	6.0	-	-	-	-	-	-	±
		9	8.0	-	-	-	-	-	-	±
	50	19	7.0	-	-	-	-	-	-	±
		20	7.0	-	-	-	-	-	-	±
		21	6.0	-	-	-	-	-	-	±
	500	31	6.0	-	-	-	-	-	-	±
		32	8.0	+	-	-	-	-	-	±
		33	6.0	-	-	-	-	-	-	±
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	5 weeks							
			pH	Protein	Glucose	Ketone body	Occult blood	Bilirubin	Urobilinogen	
Male	Control	1	7.0	++	-	-	-	-	-	±
		2	7.5	++	-	-	-	-	-	±
	50	13	7.0	+	-	-	-	-	-	±
		14	6.0	+	-	-	-	-	-	±
	500	25	7.5	±	-	-	-	-	-	±
		26	6.0	-	-	-	-	+	-	±
Female	Control	7	6.0	±	-	-	-	-	-	±
		8	8.0	##	-	-	-	-	-	±
	50	19	6.0	+	-	-	-	-	-	±
		20	7.0	T	-	-	-	-	-	±
	500	31	6.0	-	-	-	-	-	-	±
		32	7.0	##	-	-	-	-	-	±
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	4 weeks recovery							
			pH	Protein	Glucose	Ketone body	Occult blood	Bilirubin	Urobilinogen	
Male	Control	3	7.0	+	-	-	-	-	-	+
	50	15	6.0	-	-	-	-	-	-	±
	500	27	7.0	+	-	-	-	-	-	±
Female	Control	9	6.0	+	-	-	-	-	-	±
	50	21	7.0	++	-	-	+	-	-	±
	500	33	7.0	T	-	-	-	-	-	±

Table 6-1 Hematological findings of dogs (s.c.)

Period		Pretreatment									
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential blood count (%)				
							Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono
Male	Control	1	592	159	16.9	48.0	6	0	59	33	2
		2	667	149	16.1	52.0	5	0	73	17	5
		3	711	149	16.8	50.0	1	0	69	29	1
		Mean	656.7	152.3	16.6	50.0	4.0	0.0	67.0	26.3	2.7
		± S. E.	34.7	3.3	0.3	1.2	1.5	0.0	4.2	4.8	1.2
	50	13	710	133	15.9	45.0	0	0	65	29	6
		14	562	131	15.6	47.0	2	0	70	28	0
		15	732	145	17.1	52.0	0	0	63	34	3
		Mean	668.0	136.3*	16.2	48.0	0.7	0	66	30.3	3
		± S. E.	53.4	4.4	0.5	2.1	0.7	0.0	2.1	1.9	1.7
	500	25	655	130	15.1	47.0	0	5	63	32	0
		26	725	157	11.0	51.5	1	1	78	16	4
27		646	153	15.1	46.0	2	0	75	19	4	
Mean		675.3	146.7	13.7	48.2	1	2	72	22.3	2.7	
± S. E.		25.0	8.4	1.4	1.7	0.6	1.5	4.6	4.9	1.3	
Female	Control	7	622	123	15.3	42.0	2	0	68	28	2
		8	659	121	15.8	—	1	0	47	49	3
		9	748	146	16.9	48.0	3	0	52	45	0
		Mean	676.3	130.0	16.0	(45.0)	2	0	55.7	40.7	1.6
		± S. E.	37.4	8.0	0.5	(3.0)	0.6	0.0	6.3	6.4	0.9
	50	19	593	128	13.6	42.0	10	0	52	38	0
		20	659	168	15.4	—	3	0	59	38	0
		21	632	144	15.0	49.0	1	0	67	31	1
		Mean	628.0	146.7	14.7	(45.5)	4.7	0	59.3	35.7	0.3
		± S. E.	19.2	11.6	0.6	(3.5)	2.7	0.0	4.3	2.3	0.3
	500	31	631	166	14.7	45.0	1	1	44	52	2
		32	621	101	14.9	40.5	4	2	54	37	3
		33	623	130	14.9	45.0	2	0	52	45	1
		Mean	625.0	132.3	14.8	43.5	2.3	1.0	50.0	44.7	2.0
		± S. E.	3.1	18.8	0.1	1.5	0.9	0.6	3.1	4.3	0.6

* Significant (p<0.05)

両群とも対照群と差がなかった。いずれの群でも個体間のバラツキがみられた。

2. 尿所見 (Table 5)

a. 適用前検査

1) pH: 対照群の雄は 8.0, 雌は 6.0~8.0, 50 mg/kg 群の雄は 7.0~8.0, 雌は 6.0~7.0, また 500 mg/kg 群の雄は 6.0~8.0, 雌は 6.0~8.0 であった。

2) 蛋白: 対照群の雄に痕跡が 1 例, 50 mg/kg 群の雄に (+) が 2 例, 500 mg/kg 群の雄に痕跡が 2 例, 雌に (+) が 1 例みられた他は (-) であった。

3) 潜血: 対照群の雌雄に (+) が 1 例ずつみられた他は (-) であった。

4) ウロビリノーゲン: すべての個体で (±) であった。

5) その他: 糖, ケトン体, ビリルビンはすべての個体で (-) であった。

b. 適用後検査

1) pH: 対照群の雄は 7.0 と 7.5, 雌は 6.0 と 8.0, 50 mg/kg 群の雌雄は 6.0 と 7.0 が 1 例ずつ, 500 mg/kg 群の雄は 6.0 と 7.5, 雌は 6.0 と 7.0 であった。

Table 6-2 Hematological findings of dogs (s. c.)

Period		5 weeks									
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	RBC (10 ⁶ /mm ³)	WBC (10 ² /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential blood count (%)				
							Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono
Male	Control	1	671	110	16.4	50	1.0	1.0	70.0	25.0	3.0
		2	543	110	14.8	53	0	7.0	56.0	34.0	3.0
		Mean	607.0	110.0	15.6	51.5	0.5	4.0	63.0	29.5	3.0
		± S. E.	64.0	0.0	0.8	1.5	0.5	3.0	7.0	4.5	0.0
	50	13	536	118	15.0	50	0	1.0	64.0	29.0	6.0
		14	568	118	15.1	45	0	0	56.0	44.0	0
		Mean	552.0	118.0	15.1	47.5	0.0	0.5	60.0	36.5	3.0
		± S. E.	16.0	0.0	0.1	2.5	0.0	0.5	4.0	7.5	3.0
	500	25	615	112	14.1	46	0	4.0	86.0	10.0	0
26		721	112	16.1	—	0	0	86.0	14.0	0	
Mean		668.0	112.0	15.1	—	0.0	2.0	86.0	12.0	0.0	
± S. E.		53.0	0.0	1.0	—	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	
Female	Control	7	556	104	12.7	41	0	5.0	68.0	27.0	0
		8	565	109	14.1	45	0	2.0	44.0	54.0	0
		Mean	560.5	106.0	13.4	43.0	0.0	3.5	56.0	40.5	0.0
		± S. E.	4.5	2.5	0.7	2.0	0.0	1.5	12.0	13.5	0.0
	50	19	477	88	11.6	38	1.0	0	64.0	34.0	1.0
		20	663	158	15.4	49	0	0	83.0	17.0	0
		Mean	570.0	123.0	13.5	43.5	0.5	0.0	73.5	25.5	0.5
		± S. E.	93.0	35.0	1.9	5.5	0.5	0.0	9.5	8.5	0.5
	500	31	580	141	15.8	—	0	1.0	75.0	23.0	1.0
32		517	127	11.8	—	—	—	—	—	—	
Mean		548.5	134.0	13.8	—	—	—	—	—	—	
± S. E.		31.5	7.0	2.0	—	—	—	—	—	—	
Period		4 weeks recovery									
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	RBC (10 ⁶ /mm ³)	WBC (10 ² /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential blood count (%)				
							Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono
Male	Control	3	623	141	14.5	45.0	1.0	4.0	62.0	32.0	1.0
	50	15	966	118	13.8	50.8	0.5	3.5	51.0	43.0	2.0
	500	27	459	140	13.6	38.4	0	7.0	56.5	36.0	1.0
Female	Control	9	648	112	14.5	45.5	0	14.5	67.0	18.5	0
	50	21	687	111	16.1	50.3	0	4.5	60.5	34.5	0.5
	500	33	656	133	14.2	46.0	0	4.5	63.0	32.5	0

2) 蛋白：対照群の雄は(卍)，雌は(±)と(卍)，50 mg/kg 群の雄は(+)，雌は痕跡と(+)，500 mg/kg 群の雄は(-)と(±)，雌は(-)と(卍)であった。

3) 潜血：500 mg/kg 群の雄で(+)の個体が1例みられた他はすべて(-)であった。

4) ウロビリノーゲン：500 mg/kg 群の雌で(+)の個体が1例みられた他はすべて(±)であった。

5) その他：糖，ケトン体，ビリルビンは全個体とも(-)であった。

3. 血液所見 (Table 6)

Table 7-1 Biochemical findings of dogs(s. c.)

Period		Pretreatment														
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	s-GOT (Karmen-unit)	s-GPT (Karmen-unit)	Al-P (K-A unit)	Gluc (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Bilir (mg/dl)	CHL (mg/dl)	T-Pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	1	44.0	45.0	9.7	106	16.80	0.95	179	6.72	4.78	2.46	1.0	165	5.8	116
		2	46.0	65.0	7.1	78	14.00	0.90	152	6.96	4.99	2.53	0.9	145	5.4	112
		3	44.0	50.0	18.2	81	22.30	0.99	161	6.71	4.78	2.48	1.1	140	5.4	106
		Mean	44.7	53.3	11.7	88.3	17.70	0.95	164.0	6.80	4.85	2.49	1.0	150.0	5.5	111.3
		±S.E.	0.7	6.0	3.4	8.9	2.44	0.03	7.9	0.08	0.07	0.02	0.1	7.6	0.1	2.9
	50	13	30.0	37.0	29.5	92	20.80	0.96	145	5.90	4.85	4.62	0.9	145	4.0	110
		14	26.5	54.0	8.3	100	9.50	0.16	175	5.96	4.85	4.37	0.8	155	5.0	112
		15	40.0	40.0	9.6	99	20.80	0.87	154	6.71	5.08	3.12	0.8	155	5.2	113
		Mean	32.2*	43.7	15.8	97.0	17.03	0.66	158.0	6.19	4.93	4.04*	0.8	151.7	4.7	111.6
		±S.E.	5.4	5.2	6.9	2.5	3.77	0.25	8.9	0.26	0.08	0.46	0.0	3.3	0.4	0.8
	500	25	36.5	45.0	9.7	91	16.70	0.75	144	6.42	—	—	0.8	145	5.0	111
		26	37.0	43.5	7.9	96	20.70	0.69	174	6.54	4.62	2.41	0.8	145	5.0	112
27		32.0	41.0	10.1	94	10.45	0.50	178	6.41	4.23	2.78	0.7	155	4.4	110	
Mean		35.2**	43.2	9.2	93.7	15.95	0.65*	165.3	6.46*	4.43	2.60	0.8*	148.3	4.8*	111.0	
±S.E.		1.6	1.2	0.7	1.5	2.98	0.08	10.7	0.04	0.20	0.19	0.0	3.3	0.2	0.6	
Female	Control	7	31.0	34.0	11.7	83	21.30	0.23	155	6.84	5.32	3.50	1.0	155	5.0	111
		8	31.0	44.0	6.3	114	18.80	0.78	123	6.29	5.09	4.24	1.1	155	5.0	112
		9	38.0	54.0	9.0	74	18.90	0.78	144	5.99	4.97	4.87	0.8	135	4.8	112
		Mean	33.3	44.0	8.7	90.3	19.67	0.60	140.7	6.37	5.13	4.20	1.0	148.3	4.9	111.6
		±S.E.	2.3	5.8	1.6	12.1	0.82	0.18	9.4	0.25	0.10	0.40	0.1	6.7	0.1	0.3
	50	19	29.0	32.0	8.1	87	14.40	0.36	173	6.27	4.78	3.21	0.9	155	4.6	107
		20	26.5	34.0	9.7	70	17.00	0.35	201	6.59	5.02	3.20	0.8	155	4.4	114
		21	40.0	33.5	7.1	69	14.80	0.55	204	6.41	5.07	3.78	1.2	165	5.2	112
		Mean	31.8	33.2	8.3	75.3	15.40*	0.42	192.7*	6.42	4.96	3.40	1.0	158.3	4.7	111.0
		±S.E.	4.2	0.6	0.8	5.8	0.81	0.07	9.9	0.09	0.09	0.19	0.1	3.3	0.2	2.1
	500	31	25.5	32.5	9.5	115	12.90	0.38	138	5.99	4.69	3.61	0.9	135	5.0	107
		32	38.0	35.0	8.3	107	10.10	0.33	249	6.39	4.78	2.97	0.9	135	4.8	107
33		22.0	26.5	10.1	102	13.00	0.40	185	6.27	4.70	2.99	0.9	135	4.2	115	
Mean		28.5	31.3	9.3	108.0	12.00**	0.37	190.7	6.22	4.72*	3.19	0.9	135.0	4.7	109.6	
±S.E.		4.9	2.5	0.5	3.8	0.95	0.02	32.2	0.12	0.03	0.21	0.0	0.0	0.2	2.6	

* Significant (p<0.05), ** Significant (p<0.01)

a. 適用前検査

- 1) 白血球数：50 mg/kg 群の雄は対照群に比べて有意に低かった。
- 2) その他の検査項目：対照群との間に有意差はみられなかった。

b. 適用後検査

すべての検査項目とも対照群との間に有意差はみられなかった。

4. 血清生化学所見 (Table 7)

a. 適用前検査

- 1) s-GOT：50, 500mg/kg 群の雄は対照群に比べて有意に低かった。
- 2) 総ビリルビン：500mg/kg 群の雄は有意に低かった。
- 3) コレステロール：50 mg/kg 群の雌は有意に高かった。
- 4) 総蛋白：500mg/kg 群の雄は有意に低かった。
- 5) アルブミン：500mg/kg 群の雌は有意に低かった。

Table 7-2 Biochemical findings of dogs(s.c.)

Period		5 weeks														
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	s-GOT (Kar-men-unit)	s-GPT (Kar-men-unit)	Al-P (K-A unit)	Gluc (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Bilir (mg/dl)	CHL (mg/dl)	T-Pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
	Control	1	57.0	31.0	5.2	257	45.500	0.78	146	7.99	2.98	0.59	1.0	126	6.4	103
		2	53.0	46.0	5.5	68	53.600	0.77	96	6.25	3.50	1.27	1.2	115	5.0	105
		Mean	55.0	38.5	5.4	162.5	49.550	0.78	121.0	7.12	3.24	0.93	1.1	120.5	5.7	104.0
		±S.E.	2.0	7.5	0.2	94.5	4.050	0.01	25.0	0.87	0.26	0.34	0.1	5.5	0.7	1.0
Male	50	13	35.0	38.0	6.8	71	56.150	0.45	128	6.40	3.31	1.07	1.0	145	4.4	106
		14	175.5	40.0	4.8	52	54.300	0.48	367	7.65	2.67	0.54	1.1	165	4.8	100
		Mean	105.3	39.0	5.8	61.5	55.230	0.47**	247.0	7.03	2.99	0.81	1.1	155.0	4.6	103.0
		±S.E.	70.3	1.0	1.0	9.5	0.930	0.02	119.5	0.63	0.32	0.26	0.1	10.0	0.2	3.0
	500	25	35.0	34.0	8.1	64	68.000	0.32	134	6.76	3.25	0.93	1.1	145	4.2	101
		26	58.0	27.5	4.5	70	60.200	0.45	267	6.42	3.07	0.92	0.8	140	4.0	97
		Mean	46.5	30.8	6.3	67.0	64.100	0.39*	200.5	6.59	3.16	0.93	1.0	142.5	4.1	99.0
		±S.E.	11.5	3.3	1.8	3.0	3.900	0.07	66.5	0.17	0.09	0.01	0.2	2.5	0.1	2.0
Female	Control	7	78.0	25.0	4.8	70	49.800	0.11	121	7.99	3.20	0.75	1.0	145	4.4	105
		8	123.0	38.0	5.1	56	56.151	0.00	297	7.78	3.15	0.68	1.1	135	4.4	100
		Mean	100.5	31.5	5.0	63.0	52.980	0.56	209.0	7.89	3.18	0.72	1.1	140.0	4.4	102.5
		±S.E.	22.5	6.5	0.2	7.0	3.180	0.45	88.0	0.11	0.03	0.04	0.1	5.0	0.0	2.5
	50	19	74.0	35.5	7.1	89	47.601	0.71	217	7.20	3.17	0.79	1.0	130	5.4	109
		20	38.5	31.0	10.1	81	58.501	0.09	184	7.39	3.42	0.86	0.9	135	4.2	103
		Mean	56.3	33.3	8.6	85.0	53.051	0.40	200.5	7.30	3.30	0.83	1.0	132.5	4.8	106.0
		±S.E.	17.8	2.3	1.5	4.0	5.450	0.31	16.5	0.10	0.13	0.04	0.1	2.5	0.6	3.0
	500	31	16.0	19.0	5.4	104	59.900	0.70	107	6.67	3.23	0.94	1.0	126	4.4	108
		32	36.0	25.0	7.3	87	73.550	0.81	265	7.22	3.02	0.72	1.1	135	5.0	106
		Mean	26.0	22.0	6.4	95.5	66.730	0.76	186.0	6.95	3.13	0.83	1.1	130.5	4.7	107.0
		±S.E.	10.0	3.0	1.0	8.5	6.830	0.06	79.0	0.28	0.11	0.11	0.1	4.5	0.3	1.0
Period		4 weeks recovery														
Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	s-GOT (Kar-men-unit)	s-GPT (Kar-men-unit)	Al-P (K-A unit)	Gluc (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Bilir (mg/dl)	CHL (mg/dl)	T-Pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	3	47.0	25.0	10.4	208	9.75	0.25	204	6.28	3.00	0.91	0.8	150	3.80	105
	50	15	55.0	45.0	10.7	241	12.70	0.25	276	5.51	2.83	1.06	1.1	96	4.00	107
	500	27	82.0	51.5	8.9	62	9.70	0.23	132	5.36	2.81	1.10	0.9	184	3.80	108
Female	Control	9	52.5	40.0	8.4	165	16.40	0.36	283	6.26	3.15	1.01	1.0	145	4.20	107
	50	21	65.0	28.0	5.9	99	9.60	0.35	188	6.49	3.26	1.01	1.1	165	4.20	108
	500	33	32.0	18.5	10.7	126	12.20	0.21	156	6.43	5.00	3.50	0.9	155	4.50	107

- 6) A/G 比 : 50 mg/kg 群の雄は有意に高かった。
 7) 尿素窒素 : 50, 500mg/kg 群の雌は有意に低かった。
 8) クレアチニン : 500mg/kg 群の雌は有意に低かった。
 9) K⁺ : 500mg/kg 群の雄は有意に低かった。
 10) その他 : 対照群との間に有意差はなかった。
 b. 適用後検査

Table 8 Wet organ

Period	Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	Heart		Lung		Liver		Spleen		Kidney					
												Right		Left			
				wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%		
5 weeks	Male	Control	1	86.5	0.75	84.7	0.74	463.0	4.03	37.05	0.32	30.20	0.26	31.80	0.28		
			2	85.8	0.78	85.0	0.77	337.0	3.06	30.20	0.27	38.42	0.35	31.36	0.29		
			Mean	86.2	0.77	84.9	0.76	400.0	3.55	33.63	0.30	34.3	0.31	31.58	0.29		
			± S. E.	0.3	0.01	0.1	0.01	63.0	0.48	3.42	0.02	4.1	0.04	0.22	0.01		
		50	13	92.8	0.79	103.0	0.87	398.2	3.37	36.10	0.31	29.90	0.25	26.80	0.23		
			14	93.5	0.87	80.4	0.74	332.0	3.07	30.32	0.28	35.20	0.33	34.17	0.32		
	500	Mean	93.2**	0.83	91.7	0.81	365.1	3.22	33.21	0.30	32.55	0.29	30.49	0.28			
		± S. E.	0.3	0.04	11.3	0.06	33.1	0.15	2.89	0.01	2.65	0.04	3.68	0.04			
	Female	Control	25	94.5	0.88	82.0	0.76	418.0	3.87	21.54	0.20	30.75	0.28	31.26	0.29		
			26	91.5	0.87	80.9	0.77	354.0	3.37	28.81	0.27	29.02	0.28	28.29	0.27		
			Mean	93.0*	0.88*	81.5*	0.77	386.0	3.62	25.18	0.24	29.89	0.28	29.78	0.28		
			± S. E.	1.5	0.01	0.5	0.01	32.0	0.25	3.63	0.03	0.86	0.00	1.48	0.01		
		50	7	76.4	0.70	88.9	0.82	330.5	3.03	26.00	0.24	27.59	0.25	28.90	0.27		
			8	79.5	0.83	68.5	0.71	336.0	3.50	23.63	0.25	29.46	0.31	29.37	0.31		
	4 weeks re-recovery	Female	Control	Mean	78.0	0.77	78.7	0.77	333.3	3.27	24.82	0.25	28.53	0.28	29.14	0.29	
				± S. E.	1.5	0.06	10.2	0.05	2.7	0.23	1.18	0.00	0.93	0.03	0.23	0.02	
				50	19	74.5	0.78	93.5	0.97	286.0	2.98	19.58	0.20	24.90	0.26	26.75	0.28
					20	75.5	0.76	74.0	0.74	367.0	3.67	27.36	0.27	25.73	0.26	25.36	0.25
500			Mean	75.0	0.77	83.8	0.86	326.5	3.33	23.47	0.24	25.32	0.26	26.06	0.27		
			± S. E.	0.5	0.01	9.7	0.11	40.5	0.34	3.89	0.03	0.41	0.00	0.69	0.01		
Male	Control	31	94.5	0.95	94.5	0.95	380.0	3.80	37.00	0.37	26.42	0.26	26.90	0.27			
		32	72.5	0.73	78.4	0.78	346.8	3.47	22.45	0.22	50.45	0.50	none	—			
		Mean	83.5	0.84	86.5	0.87	363.4	3.64	29.73	0.30	38.44	0.38	—	—			
		± S. E.	11.0	0.11	8.0	0.08	16.6	0.16	7.27	0.07	12.01	0.12	—	—			
	50	3	86.0	0.96	80.5	0.89	313.5	3.48	28.42	0.32	24.97	0.28	24.46	0.27			
		15	94.0	0.85	104.6	0.95	348.5	3.17	25.96	0.24	25.07	0.23	25.72	0.24			
Female	Control	50	97.8	0.87	84.0	0.74	316.3	2.80	38.86	0.34	28.35	0.25	29.07	0.26			
		9	81.4	1.04	71.8	0.92	223.0	2.86	23.00	0.29	18.78	0.24	18.61	0.24			
		50	79.9	0.87	92.0	1.00	308.6	3.35	22.52	0.24	23.60	0.26	22.63	0.25			
		500	33	77.4	1.02	78.1	1.03	372.4	4.90	23.86	0.31	26.98	0.36	28.29	0.37		

* Significant (p<0.05), ** Significant (p<0.01)

- 1) 総ビリルビン：50, 500mg/kg 群の雄は減少した。
- 2) その他：対照群との間に有意差はなかった。
5. 剖検所見
肉眼的には特に変化はみられなかった。
6. 器官湿重量 (Table 8)
a. 実重量
1) 増加した器官：心 (50, 500mg/kg 群雌), 脳(50

- mg/kg 群雌)。
- 2) 減少した器官：肺 (500mg/kg 群雌)。
b. 比体重値
1) 増加した器官：心 (500 mg/kg 群雌), 脳 (50 mg/kg 群雌), 卵巣 (50 mg/kg 群)。
- 2) 減少した器官：なし。
7. 光顕所見
1) 肝：細胞核の一部消失が、対照群に雄1例, 雌1

weight of dogs(s. c.)

Adrenal gland ^{a)}				Testis/Ovarium				Thyroid ^{a)}		Pituitary ^{b)}		Brain		Prostate	
Right		Left		Right		Left		wt	%	wt	%	wt	%	wt	%
wt	%	wt	%	wt	%	wt	%								
0.27	0.23	0.64	0.56	10.47	0.091	10.53	0.092	1.01	0.88	58.5	0.51	80.2	0.70	4.21	0.037
0.64	0.58	0.77	0.70	8.62	0.078	8.56	0.078	0.76	0.69	60.5	0.55	85.5	0.78	5.63	0.051
0.46	0.41	0.71	0.63	9.55	0.085	9.55	0.085	0.89	0.79	59.5	0.53	82.9	0.74	4.92	0.044
0.18	0.17	0.06	0.07	0.92	0.006	0.98	0.007	0.12	0.09	1.0	0.02	2.6	0.04	0.71	0.007
0.64	0.54	0.44	0.37	10.54	0.089	11.46	0.097	1.00	0.85	74.2	0.63	88.0	0.75	3.83	0.032
0.68	0.63	0.66	0.61	10.35	0.096	11.65	0.110	0.95	0.88	57.2	0.53	99.0	0.92	5.04	0.047
0.66	0.59	0.55	0.49	10.45	0.093	11.56	0.104	0.98	0.87	65.7	0.58	93.5	0.84	4.44	0.040
0.02	0.04	0.11	0.12	0.09	0.003	0.09	0.006	0.02	0.01	8.5	0.05	5.5	0.08	0.60	0.007
0.60	0.56	0.51	0.47	8.22	0.076	8.96	0.083	1.07	0.99	54.7	0.51	80.5	0.75	3.74	0.035
0.76	0.72	0.73	0.70	10.44	0.099	9.64	0.092	1.04	0.99	51.7	0.49	87.9	0.84	5.12	0.049
0.68	0.64	0.62	0.59	9.33	0.088	9.30	0.088	1.06	0.99	53.2	0.50	84.2	0.80	4.43	0.042
0.08	0.08	0.11	0.11	1.11	0.011	0.34	0.004	0.01	0.00	1.5	0.01	3.7	0.04	0.69	0.007
0.32	0.29	0.59	0.54	0.74 ^{a)}	0.68 ^{a)}	0.64 ^{a)}	0.59 ^{a)}	1.06	0.97	20.3	0.19	72.5	0.67		
0.65	0.68	0.62	0.65	0.38	0.40	0.58	0.60	0.52	0.54	53.6	0.56	68.0	0.71		
0.49	0.49	0.61	0.60	0.58	0.54	0.61	0.60	0.79	0.76	37.0	0.38	70.3	0.69		
0.16	0.19	0.01	0.05	0.20	0.14	0.03	0.00	0.27	0.21	16.6	0.18	2.2	0.02		
0.60	0.63	0.65	0.68	0.74	0.77	0.70	0.73	0.83	0.86	31.5	0.33	84.5	0.88		
0.81	0.81	0.86	0.86	0.74	0.74	0.72	0.72	0.76	0.76	59.1	0.59	83.7	0.84		
0.71	0.72	0.76	0.77	0.74	0.76	0.71	0.73**	0.80	0.81	45.3	0.46	84.1*	0.86*		
0.10	0.09	0.10	0.09	0.00	0.02	0.01	0.01	0.03	0.05	13.8	0.13	0.4	0.02		
0.76	0.76	0.71	0.71	0.47	0.47	0.48	0.48	1.37	1.37	38.1	0.38	75.8	0.76		
0.65	0.65	none	—	0.71	0.71	0.74	0.74	0.86	0.86	53.1	0.53	83.9	0.84		
0.71	0.71	—	—	0.59	0.59	0.61	0.61	1.12	1.12	45.6	0.46	79.9	0.80		
0.05	0.05	—	—	0.12	0.12	0.13	0.13	0.25	0.25	7.5	0.07	4.0	0.04		
0.49	0.54	0.39	0.43	8.12	0.090	8.74	0.097	1.01	1.12	60.7	0.67	82.0	0.91	6.39	0.071
0.40	0.36	0.57	0.52	9.29	0.084	8.81	0.080	0.83	0.75	80.4	0.73	92.3	0.84	3.98	0.036
0.58	0.51	0.76	0.67	9.31	0.082	9.90	0.088	0.98	0.87	66.7	0.59	88.2	0.78	10.43	0.092
0.61	0.78	0.62	0.79	0.49	0.63	0.50	0.64	0.83	1.06	51.7	0.66	85.8	1.10		
0.86	0.93	0.78	0.85	0.81	0.88	0.90	0.98	0.92	1.00	79.5	0.86	92.2	1.00		
0.72	0.95	0.49	0.64	0.36	0.47	0.37	0.49	0.98	1.29	61.9	0.81	76.2	1.00		

wt : g, a) : 10⁻²g%, b) : mg, mg%

例, 50 mg/kg 群に雄 1 例および 500 mg/kg 群に雄 1 例にみられた。類洞の拡張が, 对照群に雌雄各 1 例, 50, 500 mg/kg 群の雄各 1 例にみられた。50 mg/kg 群の雌 1 例にうっ血が, 500 mg/kg 群の雌 1 例に脂肪滴がみられた。

2) 腎 : 500 mg/kg 群の雄 1 例に尿管上皮細胞の菲薄がみられた。

3) その他 : 著変はみられなかった。

8. 電顕所見

1) 肝 : 500 mg/kg 群の雌 1 例に脂肪滴が認められた。

2) 腎 : 500 mg/kg 群の雄 1 例に尿管上皮細胞の菲薄および管腔拡張が認められた。

B. 回復期間中の推移

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 2)

一般症状には特記すべき変化もなく死亡例もなかつ

た。50 mg/kg 群の雌雄で適用終了直後に体重増加抑制がみられたが、2 週後、回復傾向を示した。

2. 尿所見 (Table 5)

1) pH: 対照群の雄は 7.0, 雌は 6.0, 50mg/kg 群の雄は 6.0, 雌は 7.0, また 500mg/kg 群の雌雄はともに 7.0 であった。

2) 蛋白: 対照群の雌雄はともに (+), 50 mg/kg 群の雄は (-), 雌は (+), 500mg/kg 群の雄は (+), 雌は痕跡であった。

3) 潜血: 50 mg/kg 群の雌が (+) であった他はすべて (-) であった。

4) ウロビリノーゲン: 対照群の雄が (+) であった他はすべて (-) であった。

5) その他: 糖, ケトン体, ビルビリンはすべての個体で (-) であった。

3. 血液所見 (Table 6)

1) 赤血球数: 50 mg/kg 群の雄で増加し, 500 mg/kg 群の雄では減少した。

2) 血球容積: 500 mg/kg 群の雄で減少した。

3) 白血球百分比: 50, 500 mg/kg 群の雌でリンパ球が増加した。

4) その他: 対照群との間に有意差はみられなかった。

4. 血清生化学所見 (Table 7)

1) s-GOT: 500mg/kg 群の雄で増加し, 雌では減少した。

2) s-GPT: 500mg/kg 群の雄で増加し, 雌では減少した。

3) 総ビルビリン: 500mg/kg 群の雌で減少した。

4) コレステロール: 50 mg/kg 群の雄で増加し, 50 mg/kg 群の雌と 500 mg/kg 群の雌雄で減少した。

5) 血糖: 50 mg/kg 群の雌および 500 mg/kg 群の雌

雄で減少した。

6) アルブミン: 500mg/kg 群の雌で増加した。

7) A/G 比: 500mg/kg 群の雌で増加した。

8) Na^+ : 500mg/kg 群の雌で減少した。

9) その他: 対照群との間に有意差はみられなかった。

5. 剖検所見

特に変化はみられなかった。

6. 器官湿重量 (Table 8)

a. 実重量

1) 増加した器官: 肺 (50mg/kg 群雌雄), 肝 (50, 500mg/kg 群雌), 脾 (500mg/kg 群雌), 腎 (左右, 50 500mg/kg 群雌), 副腎 (左, 50, 500mg/kg 群雌, 左右 50 mg/kg 群雌), 卵巣 (左右, 50 mg/kg 群), 脳下垂体 (50 mg/kg 群雌雄), 前立腺 (500 mg/kg 群)。

2) 減少した器官: 副腎 (左, 500mg/kg 群雌), 卵巣 (左右, 500 mg/kg 群), 前立腺 (50mg/kg 群)。

b. 比体重値

1) 増加した器官: 肝 (500mg/kg 群雌), 副腎 (右, 50, 500 mg/kg 群雌, 左, 500 mg/kg 群雌), 卵巣 (左右, 50 mg/kg 群), 脳下垂体 (50 mg/kg 群雌), 前立腺 (500 mg/kg 群)。

2) 減少した器官: 脾 (50 mg/kg 群雌), 副腎 (左, 500 mg/kg 群雌, 右, 50 mg/kg 群雌), 卵巣 (左右, 500 mg/kg 群), 甲状腺 (50, 500 mg/kg 群雌), 前立腺 (50 mg/kg 群)。

7. 光顕所見

1) 肝: 500 mg/kg 群の雌でうっ血, 軽度の脂肪滴が, 雌でうっ血, 間質に小円形細胞浸潤がみられた。

2) その他の器官: 著変はみられなかった。

8. 電顕所見

1) 肝: 500 mg/kg 群の雌に脂肪滴がみられた。

2) 腎: 500 mg/kg 群の雌にきわめて軽度のミトコン

Photo. 1 Liver CXM 500 mg/kg (s. c.), male, $\times 100$, H. E.

Dilatation of sinusoid and some nuclei disappearance in hepatic cell cords

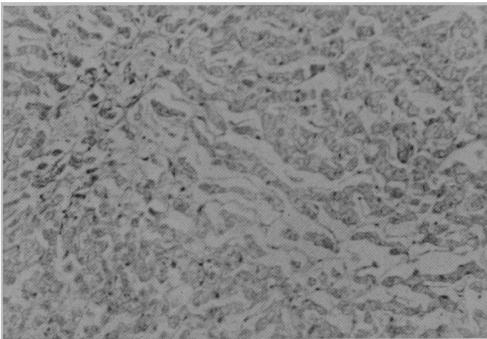


Photo. 2 Liver CXM 500 mg/kg (s. c.), male, $\times 400$, H. E.

Fat droplets in hepatic cells

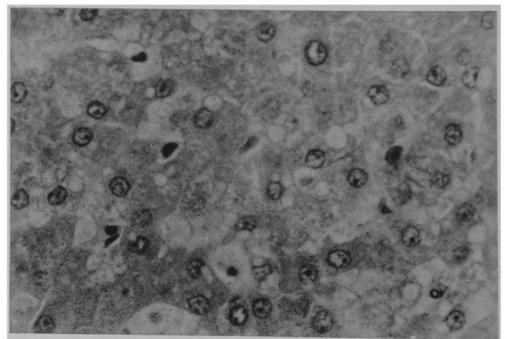


Photo. 3 Kidney CXM 500mg/kg (s. c.), male, $\times 100$, H. E.
Dilatation of tubular cavity and thinning of the tubular epithelium



ドリアの減少が認められた。

III. 考 察

1. 所見について

本試験でも先に報告した急性毒性¹⁾ならびに亜急性毒性²⁾と同様に CXM に起因すると考えられる重篤な影響はみられなかった。強いてあげるならば、静注群と皮下注群の最大用量群 250 および 500 mg/kg 群の雄で適用開始後の早い時期に軽度の体重増加抑制がみられた点である。

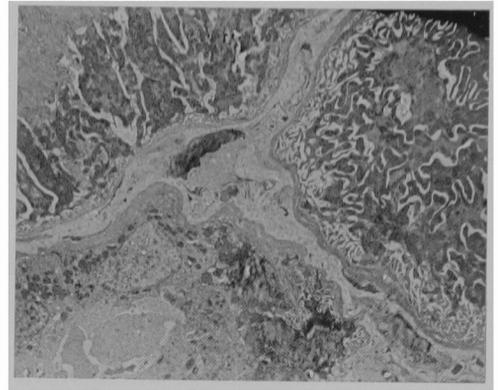
しかし、一般症状の異常を伴わず、また血清生化学所見では投与前後および回復期の各群でわずかな変化がみられたが、薬物投与による変化と考えられるものはなく、正常域内の変動と考えられる。また光顕所見にもほとんど影響はみられなかった。

回復期にみられた対照群の体重減少も含めて、この体重増加抑制傾向の原因は明らかにできない。投与経路に

Photo. 4 Kidney CXM 500 mg/kg (s. c.), male, $\times 3,000$

Vacuole degeneration of the tubular basement membrane and decrease of mitochondria

Swelling and thickning of the tubular basement membrane



よる差はみられなかったが、両経路の大量群で雌にのみ上記の変化がみられたので、雌の感受性が若干雄に比べて高いのかも知れない。

2. 安全性

CXM のビーグル犬 5 週間試験での安全量は、静注で 250 mg/kg/day, 皮下注で 500 mg/kg/day 以下であると考えられる。

文 献

- 1) 田村 稔, 他: Cefuroxime の安全性に関する検討 第 1 報 マウス, ラットおよびウサギにおける急性毒性. *Chemotherapy*: 124~129, 1979
- 2) 伊藤隆太, 他: Cefuroxime の安全性に関する検討 第 2 報 ラット 5 週間亜急性毒性と 5 週間回復実験. *Chemotherapy*: 130~151, 1979

STUDY ON THE SAFETY OF CEFUROXIME
(3) FIVE-WEEK SUBACUTE TOXICITY AND 4-WEEK
RECOVERY IN BEAGLE DOGS

RYUTA ITO and HIRONORI KAWAMURA

Department of Pharmacology, Toho University School of Medicine

SABURO KAJIWARA, SUSUMU TOIDA, SHINGO MATSUURA,

TOMIO HIDANO, MITSUTOSHI WATANABE, SHIGEYOSHI

TOMIZAWA and KEIKO YANO

Yokosuka Institute for Applied Pharmacology

JOH TAMURA

Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

A dose of 250 and 25 mg/kg of cefuroxime was injected intravenously and 500 and 50 mg/kg of cefuroxime subcutaneously daily for 5 weeks, and the recovery was further observed for additional 4 weeks after the termination of cefuroxime treatment.

No evident change was observed functionally and morphologically, except the decrease of body weight at early stage in the highest dose groups.

Maximal safety dose was assumed to be 250 mg/kg/day intravenously and 500 mg/kg/day subcutaneously.