

Cinoxacin 投与時に見られるラット尿路結晶の検討

中村 益久・菅野 浩一
塩野義製薬株式会社研究所

キノロンカルボン酸系抗菌剤 Cinoxacin (CINX) のラットにおける尿路結晶の発生機序を検討する目的で、ヒトおよび各種動物の尿分析ならびにそれら尿試料への CINX 溶解度の測定を行ない以下の成績を得た。

1. ヒト, サル, イヌ, ウサギ, ラットの尿中 Mg 濃度とそれら尿試料への CINX 溶解度とに相関関係がみられた。すなわち, 尿中 Mg 濃度が高い尿では CINX の溶解度は低値を示した。また溶解度は酸性尿では低く pH が高くなるにつれ著しく増大した。

2. ラットでは CINX 投与により尿中結晶と腎内結晶がみられた。CINX 尿中結晶には 52~76% の Mg 塩が含まれ, 腎内結晶には Mg は痕跡程度であった。このことは CINX の尿中結晶の生成と腎内結晶生成とを分けて考えるべきことを示唆している。

3. Mg および酸を負荷したウサギに CINX を大量投与するとと負荷を行なわない場合と同様 CINX の尿中結晶がみられたが腎障害は認められなかった。すなわち Mg および尿 pH は尿中 CINX 結晶生成の因子であるが腎内結晶またはそれにもとづく腎障害とは直接結びつかないと思われる。

緒 言

Cinoxacin 1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo [1, 3] dioxolo [4, 5-g] cinnoline-3-carboxylic acid (以下 CINX) は Eli Lilly 社が新たに開発した抗菌剤でその抗菌スペクトラムは Nalidixic acid (以下 NA) にほぼ等しいが, ラットの実験的腎盂腎炎に対しては, NA より優れた成績を示している¹⁾。一方 CINX の急性亜急性毒性試験およびその他の動物試験の成績²⁻⁸⁾では, 動物の種特異性の高い腎障害のあることが示されている。すなわちラットの亜急性毒性試験^{2, 3)}では CINX 100 mg/kg/day 以上の投与群において腎盂腔の拡張, 腎乳頭の充血および変形, 腎ずい質の尿細管, 集合管, 乳頭上皮および腎盂粘膜上皮の増殖などが報告されている。しかし最高用量 400 mg/kg/day のサル慢性毒性試験⁴⁾や, 同じく 800 mg/kg/day のウサギ生殖試験⁷⁾など他の動物試験では尿中に CINX 結晶のみられることはあっても, 腎内の結晶析出も腎障害も認められていない。

一般に, ある化合物が尿中で結晶化する場合にはその化合物が尿中に高濃度に現われることが必要条件である。加うるにその化合物の溶解度の減少をきたす条件, すなわち pH, 共存イオン, 有機コロイド物質の濃度などが結晶析出に寄与する因子となる。ここで問題にしている CINX の腎内結晶発生については動物種による 1). 尿成分による尿中 CINX 溶解性のちがいがい, 2). 腎濃縮能のちがいがいなどが関与すると思われる。

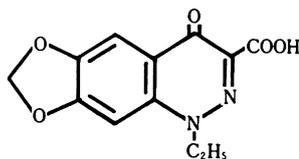
今回われわれは, ヒト, サル, イヌ, ウサギおよびラットの尿分析ならびにそれら尿試料への CINX の溶解度の測定などを行ない若干の知見を得たので報告する。

実験材料および方法

1. 被検薬

1). CINX

CINX の化学構造式は下記のとおりである。



動物に経口投与する時は CINX (Lot. No. G810L) を, 担体に 1% アラビアゴム 溶液を用い, ガラス製ホモジナイザーで微細懸濁液とした。溶解度の検討には CINX (Lot. No. B-14-Y-55-09) を用いた。

2). CINX の Mg 塩および Ca 塩

以下によりこの 2つの塩を合成した。すなわち 2個の共栓 ERLNMEYER flask に蒸留水を 100 ml ずつ入れ, この中に Ca(OH)₂ または Mg(OH)₂ をそれぞれ 1 g ずつ加え, 加温攪拌後 CINX を 500 mg ずつ加え, 沸騰水浴中で 5 分間加温後濾過し, 濾液を放冷後冷蔵庫に 1 夜放置した。析出した結晶をグラスフイ

ルターで濃別し、水洗、乾燥後分析に供した。いずれも $(\text{CINX})_2 \cdot \text{Mg}$ および $(\text{CINX})_2 \cdot \text{Ca}$ の組成を示した。

2. 試料の採取

1) 尿試料

尿分析および尿中 CINX 溶解度測定のため、各種動物の尿を次のとおり採取した。すなわち、ヒトは健康成人男子 3 例の早朝新鮮尿を集めた。サルはカニクイザル雄 3 頭についてケージ採尿した。イヌはビーグル犬 3 頭をケージに入れ採尿した。ウサギは NIBS-JW の雌 (約 2 kg) 3 羽を代謝ケージに収容し、24 時間尿を採取した。ラットは SLC-SD ラットの 20 週齢の雌雄各 10 匹を個別に代謝ケージに収容し、24 時間尿を採り雌雄毎に集めて用いた。

2) ラット尿中および腎内結晶

8 週齢の SLC-SD 雄ラット (体重 240~300 g) を用いた。尿中結晶の採取にはラット 10 匹に CINX アラビアゴム懸濁液 (40 mg/ml) を 1 日 200 mg/kg, 10 日間経口投与した。腎内結晶採取にはラット 5 匹に CINX 300 mg/kg/day を 10 日間投与し最終投与の翌日解剖し、主として腎盂から結晶をピンセットで採取した。

3. 測定方法

1) CINX の定量

蛍光法で測定した。すなわち尿を 0.015 M Borate buffer pH 9.0 (Atkins-Pantin buffer) で希釈 (1/100~1/200) し、その 1.0 ml に精製水 1.0 ml を加え、さらに 1 N HCl 0.5 ml とクロロホルム 6.0 ml を加え 15 分間振とうした後、2,500 rpm で 5 分間遠心分離した。上層を吸引除去し、クロロホルム層 5.0 ml を別の遠沈管に移し、Atkins-Pantin buffer を 5.0 ml 加え、15 分間振とうした後 5 分間遠心し、水層 4.0 ml をとり、これに 1 N H_2SO_4 1.0 ml を加え、島津デジタル分光蛍光光度計 RF-510 型を用いて、励起光 350 nm、測定波長 435 nm で蛍光定量した。なお基準には CINX 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 0.2 N H_2SO_4 溶液の蛍光強度を 100 とした。

2) 尿分析

浸透圧は Advanced DiGi Matic Osmometer, Mg および Ca は原子吸光分析 (Toshiba-Beckman), Urea-N は Diacetylmonoxime 法, クレアチニンはピクリン酸法で Technicon Auto Analyzer により, Cl^- は Chloride Counter によりそれぞれ測定した。

3) 溶解度

5 ml の広口アンプルに CINX の過剰量 (約 30 mg) を秤取し、これに水または尿 3 ml を加え熔閉する。25℃または 37℃で 7~8 時間振とうした後さらに 16 時

間回転攪拌し、10 μ -fine filter で濾過し、濾液中の CINX を定量した。

また 0.4 M Na_2HPO_4 水溶液と 0.2 M ケエン酸水溶液を用い pH 3.5~7.5 の McIlvaine buffer を調整し、この buffer と精製水またはヒト尿を 1:3 の割合で混合し pH を調整した。

4) 結晶成分の分析

試料は乾燥したのち一部は精秤後低温灰化装置 (ヤマト科学, PR 302) で灰化し原子吸光法により Ca, Mg を測定した。他は 0.015 M Borate buffer pH 9.1 に溶解後、蛍光法により CINX を定量した。

4. Mg および酸負荷ウサギでの検討

NIBS-JW 雌ウサギ 6 羽 (体重 2.5~2.9 kg) を用いて Mg および酸負荷による腎内結晶発生の有無を検討した。

CINX はアラビアゴム懸濁液とし 800 mg/kg/5ml/day を 3 日間毎日 9 時に経口投与した。6 羽のうち 3 羽を Mg-酸負荷ウサギとし CINX 投与前日から投与終了までの 4 日間 Mg-酸を負荷した。すなわち 50% $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.3 ml (14.6 ng Mg eq)/kg の筋肉内投与および NH_4Cl 250 mg/kg/2 ml の経口投与をおのの 9 時と 16 時の 1 日 2 回ずつ行なった。毎日 9 時の検体投与の直前に 24 時間尿を採取した。投与終了の翌日に心臓穿刺で採血・屠殺した。血中クレアチニン, BUN, 尿浸透圧, 腎重量, 解剖所見から腎障害の有無を検討した。

実験結果

1. 尿の分析および CINX 溶解度

ヒト, サル, イヌ, ウサギおよびラットの尿分析の結果およびそれらへの CINX の溶解度について動物種ごとの平均値を Table 1 に示す。CINX の尿中溶解度はイヌが 6.3 mg/ml で最も高く、次いでサル, 雌性ラット, ヒト, 雄性ラットと続きウサギは 0.41 mg/ml で最も低かった。ウサギ尿は pH, Ca 濃度, Mg 濃度は非常に高いが、浸透圧は高くなく、クレアチニン濃度はむしろ低かった。ラット尿は Mg 濃度および浸透圧が高かった。各因子の CINX の溶解度に与える影響の強さをみると Mg 濃度の高いウサギ尿では CINX 溶解度は低く、Mg 濃度の低いサル, イヌでは溶解度は高く、尿中 Mg 濃度と CINX 溶解度には負の相関関係がみられた (Fig. 1)。これに対して尿中 Ca 濃度の場合、ウサギを除いたヒト, ラット, サル, イヌはほぼ同じような Ca 濃度を示し CINX 溶解度との相関関係はみられなかった (Fig. 2)。pH についてはウサギを除いては pH の高い尿は溶解度も高く、正の相関関係がみられ

Table 1 Urinalysis of the human, monkey, dog, rabbit and rat urine and solubility of cinoxacin

Animal species	Ca ⁺⁺ (mg/dl)	Mg ⁺⁺ (mg/dl)	Osmolality (mOsm/kg)	Creatinine (mg/dl)	Urine pH	Urine** pH	Solubility (mg/ml)
Human	14.5 ± 2.3*	6.2 ± 1.1	707 ± 67	112 ± 12	5.83 ± 0.09	5.36 ± 0.05	0.87 ± 0.11
Monkey	38.3 ± 14.1	15.0 ± 3.8	636 ± 127	101 ± 21	7.80 ± 0.06	6.49 ± 0.21	1.65 ± 0.08
Dog	10.0 ± 4.6	9.7 ± 4.2	1,938 ± 551	177 ± 53	8.27 ± 0.09	7.00 ± 0.46	6.31 ± 1.99
Rabbit	192.7 ± 25.9	61.0 ± 4.9	804 ± 121	35 ± 6	8.77 ± 0.13	7.95 ± 0.21	0.41 ± 0.05
Rat							
Male	3.8	35	1,712	123	6.3	5.29	0.75
Female	7.7	30	1,945	106	6.5	5.47	1.08

* Mean ± S. E. N=3

** pH of the urine saturated with cinoxacin

Fig. 1 Solubility of cinoxacin and Mg concentration

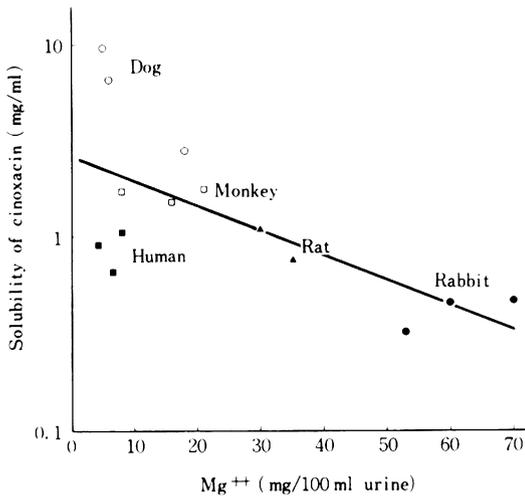


Fig. 2 Solubility of cinoxacin and Ca concentration

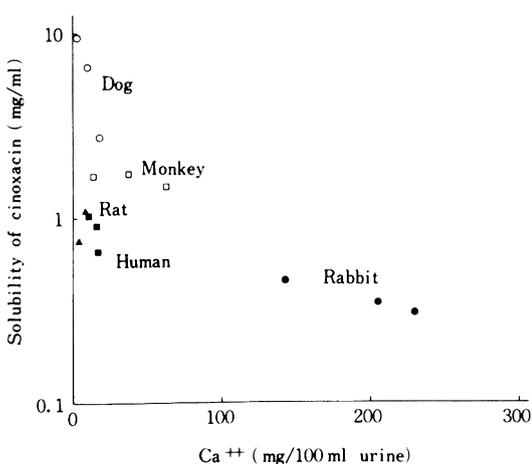
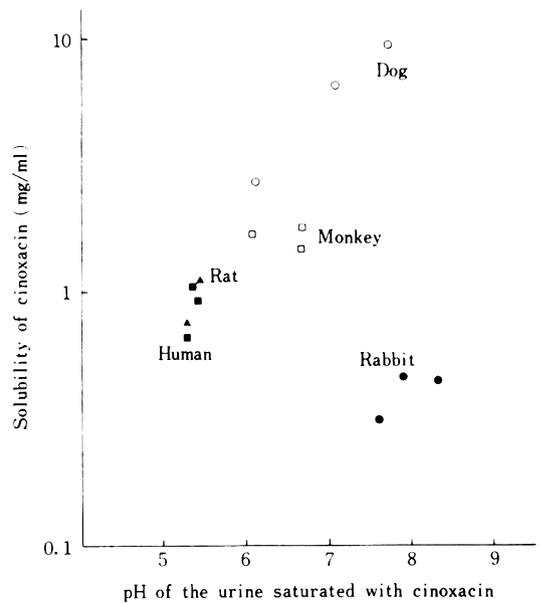


Fig. 3 Solubility of cinoxacin and the urine pH



た (Fig. 3)。

CINX は分子中に弱酸性を示すカルボン酸基を有するため、その溶解度は pH の影響を強くうける。Fig. 4 に McIlvaine buffer 中の溶解度の実測値をプロットし、同時に弱酸の溶解度式^{11,12} $S = S_0 (1 + 10^{pH - pK_{a2}})$ より求めた計算曲線を示した (但し S_0 : 非解離型分子の溶解度, S : 全溶解度, pK_{a2} : 酸解離定数)。ここに見るように実測値と計算値はよく一致しており、CINX は pH が高くなるにつれて溶解度は著しく増大した。Fig. 5 は pH を調整したヒト尿 (尿: buffer = 3:1) における CINX の溶解度である。5 °C, 25 °C および 37 °C のいずれの温度においても buffer 中での溶解度曲線と

Fig. 4 Effect of pH on solubility of cinoxacin in McIlvaine buffer at 37° C

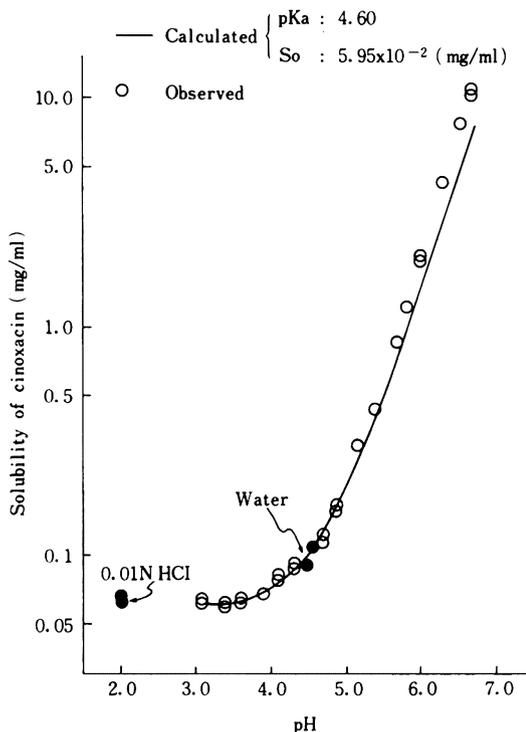
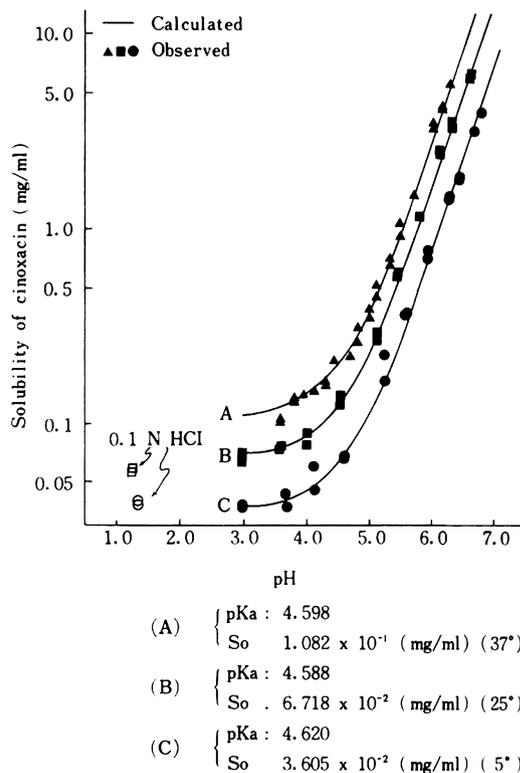


Fig. 5 Effect of pH on solubility of cinoxacin in adjusted human urine



同様なパターンを示したが、温度が高くなると溶解度は増大することが認められた。

2. ラット尿中および腎内 CINX 結晶の検討

1) 成分分析

CINX 200 mg/kg/day 連続投与ラットの 24 時間尿から採取した CINX 尿中結晶のうち 2 検体を試料 A および B とし分析した。

CINX 300 mg/kg/day 連続投与ラットの全例に腎盂を主として腎内に結晶が認められた。これを肉眼的にピンセットで取り出して光顕下で見ると Fig. 6, 7 の如く構造不定な鋭い突起をもった塊であった。これをスパーテルでつぶすと Fig. 8, 9 に示すような板状あるいは針状の結晶が現われた。

この尿中および腎内結晶を分析し Table 2 に示した。CINX Mg 塩の組成を $(CINX)_2Mg$ としてこの Table から計算すると尿中結晶試料 A では 52% ($1.09 \div 2.08 \times 100$) が、試料 B では 76% が Mg 塩であった。腎内結晶を分析した結果では CINX 含量は尿中結晶と同程度であるが、Ca, Mg 含量はきわめて低く CINX が Mg 塩としてあるのは 8.4% であった。以上より CINX の尿中結晶と腎内結晶の組成に著しい相違のあることが明

らかとなった。

2) 水およびラット尿への溶解度

37°C における水への溶解度はラット尿中結晶は 0.80 mg/ml であり、CINX の合成 Mg 塩および Ca 塩ではそれぞれ 0.57, 1.02 mg/ml であった。一方 CINX

Table 2 Analysis of renal concretions and urinary sediments in male SLC-SD rats given daily oral dose of cinoxacin

	Renal concretions**	Urinary sediments*	
		A	B
Ash %	14.9	3.89	4.05
Ca %	trace	0.13	0.21
Mg %	0.24	1.09	2.14
Cinnoxacin %	65	47	63
Mg% calculated as $(cinnoxacin)_2Mg$	2.89	2.08	2.81

* CINX 200mg/kg, p.o. for 10 days

** CINX 300mg/kg, p.o. for 10 days

Fig. 6 Photomicrograph of concretion A found in the renal tissue from male SLC-SD rat (8 weeks of age) given daily oral dose (300 mg/kg B.W.) of cinoxacin for 10 days.

(Photographed at a magnification of 160)

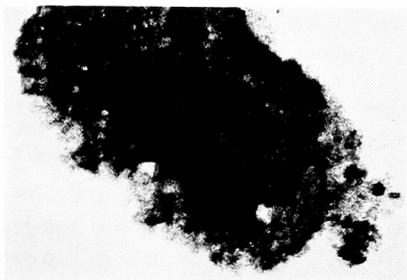


Fig. 7 Photomicrograph of concretion B found in the renal tissue from male SLC-SD rat (8 weeks of age) given daily oral dose (300 mg/kg B.W.) of cinoxacin for 10 days.

(Photographed at a magnification of 160)

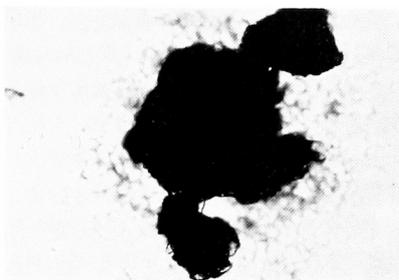


Fig. 8 Photomicrograph of crystals a. The concretions were deliberately fractured with probe in order to reveal small fragments.

(Photographed at a magnification of 160)



Fig. 9 Photomicrograph of crystals b. The concretions were deliberately fractured with probe in order to reveal small fragments.

(Photographed at a magnification of 160)

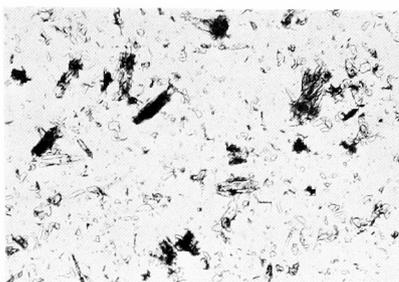


Fig. 10 Microphotograph of turbid urine from female JW-NIBS rabbits given daily oral dose of cinoxacin (800 mg/kg B.W.) for 2 days.

(Photographed at a magnification of 160)

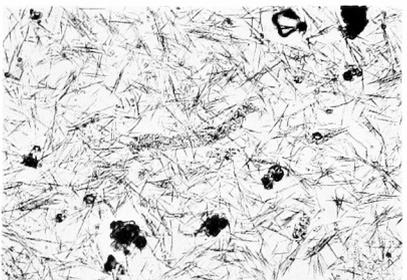
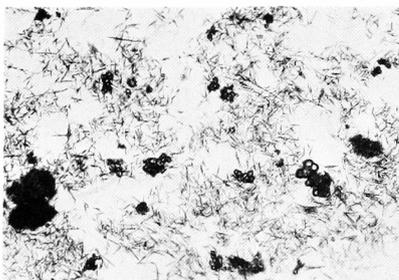


Fig. 11 Microphotograph of turbid urine from female JW-NIBS rabbits given daily oral dose of cinoxacin (800 mg/kg B.W.) for 2 days with NH_4Cl (0.5 g/kg/day, p.o.) and MgSO_4 (Mg + 29 mg/kg/day, i.m.).

(Photographed at a magnification of 160)



は 18 mg/ml であり、これら水への溶解度測定値は尿中結晶が塩であることを示している。またラット尿への溶解度は CINX の合成 Mg 塩の 0.12 mg/ml、合成 Ca 塩の 0.78mg/ml に対してラット尿中結晶では 0.19 mg/ml でありどちらかというとな合成 Mg 塩の溶解度に近い値であった (Table 3)。

以上、結晶分析および溶解度の成績から、尿中結晶は主として CINX の Mg 塩であり、腎内結晶は CINX そのものまたは Ca, Mg 以外の塩と考えられた。

3. Mg および酸負荷ウサギでの検討

CINX は pH の低下、尿中 Mg 濃度の上昇によりその溶解度が減少することが明らかとなった。そこで CINX 投与によっても腎障害の出にくいウサギに Mg および酸負荷を行ない、同時に CINX の大量を投与して腎内結晶発生の有無を検討した。MgSO₄ 負荷により尿中への Mg 排泄は増加し、NH₄Cl 負荷により尿 pH の低下も認められた (Table 4)。

CINX 結晶は Mg-酸負荷に関係なく尿中に認められた。投与 2 日目の白濁尿の光顕写真にみられるとおり、

負荷しないウサギの尿 (Fig. 10) に比べ、負荷ウサギの尿 (Fig. 11) では針状結晶は短くやや量が多かった。腎の解剖結果では負荷しないウサギと同様負荷ウサギも腎内に結晶は見られず異常所見も認められなかつた。

Table 3 Solubility of cinoxacin salts and urinary sediments from male SLC-SD rats given daily oral dose(200 mg/kg B.W.) of cinoxacin for 10 days

Material	In water mg/ml(pH)	In rat urine ¹⁾ mg/ml(pH)
CINX	18.0 (7.0)	—
CINX ₂ · Mg	0.57(7.4)	0.12(6.4)
CINX ₂ · Ca	1.02(7.6)	0.78(6.2)
Rat urinary sediment	0.80(7.8)	0.19(6.5)

1) Urinalysis : Na 230 mEq/l, K 290 mEq/l, Ca 6.1 mg/dl, Mg 33 mg/dl, Urea-N 3,900 mg/dl, inorganic P 264 mg/dl and Osmolality 2,430 mOsm/kg.

Table 4 Urinalysis of 24-hr. urine on day 2 from female JW-NIBS rabbits given daily oral dose of cinoxacin (800 mg/kg B.W.) with or without NH₄Cl and MgSO₄

Rabbit No.	Body weight (kg)	Urine volume (ml/day)	Ca ⁺⁺ (mg/dl)	Mg ⁺⁺ (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	pH	Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)
1	2.56	190	263	60	102	1,110	8.1	820
CINX 2	2.30	100	183	75	272	2,300	6.6	1,174
3	2.75	130	475	70	186	1,790	7.5	1,110
4	2.45	88	198	190	207	2,830	6.0	1,610
CINX* H ⁺ , Mg ⁺⁺ 5	2.50	105	178	170	164	2,120	6.1	1,251
6	2.70	124	288	160	137	1,610	7.0	1,323

* NH₄Cl : 0.5 g/kg B.W./day, oral, MgSO₄ : 50% solution 0.6ml/kg B.W./day, i.m.

Table 5 Plasma creatinine, urea-N and osmolality of female JW-NIBS rabbits given daily oral dose (800 mg/kg B.W.) of cinoxacin for 3 days with or without NH₄Cl and MgSO₄

Rabbit No.	Body weight (kg)	Kidney (g)	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	Crystal in the kidney	Crystal in urine
1	2.60	12.538	1.60	23.0	297	—	+
CINX 2	2.25	13.975	1.80	33.3	320	—	+
3	2.70	15.435	1.79	23.1	312	—	+
4	2.35	15.007	2.20	23.0	289	—	+
CINX* H ⁺ , Mg ⁺⁺ 5	2.40	19.495	1.71	19.4	293	—	+
6	2.55	17.384	1.39	20.8	292	—	+

* H⁺ : NH₄Cl 0.5 g/kg B.W./day p.o.

Mg⁺⁺ : 50% MgSO₄ solution 0.6ml/kg B.W./day i.m.

た。血中クレアチニン、BUN は正常範囲の上値を示した程度で明らかな腎障害は示されず、腎重量は Mg- 酸負荷ウサギの方が負荷しないウサギよりやや大きかった (Table 5)。

以上、ウサギに CINX 800 mg/kg/day を連続投与した場合 Mg 負荷により尿中 Mg 濃度を増加させかつ酸負荷により尿 pH を低下させても腎内結晶は見られないことが示された。

考 察

CINX の腎クリアランスを吸収、排泄実験¹²⁻¹⁴⁾のデータから計算しその結果を Table 6 に示した。腎クリアランス値はウサギが最も高くラット、イヌ、ヒトではいずれも近い値であった。CINX の腎クリアランスは尿 pH で変わり、QUAY ら¹⁵⁾の報告によるとイヌではアルカリ負荷した時 2.5 ml/min/kg · B.W., 正常時でその 1/4, 酸負荷時ではその 1/18 に低下している。CINX の pKa は 37°C で 4.9 であり、尿 pH 低下に伴うクリアランスの低下は尿細管分泌の減少と非解離型 CINX の再吸収増大によると考えられる。事実ヒトでは CINX の腎クリアランスは probenecid 投与により 1/2 ~ 1/3 に低下することが報告^{16,17)}されており、これは CINX の尿細管分泌を示すものである。

尿への CINX の溶解度を検討したところ今回の試料ではウサギが最も低く、次いでヒト、ラット、サル順で、イヌが最も高い結果であり、CINX はラット尿で特に溶けにくいということはなかった。CINX の尿中溶解度には種々の因子が複雑に関与していると思われるが今回の検討では Mg 濃度および pH の影響が大きかった。すなわち CINX の溶解度と Mg 濃度には負の相関関係が認められた。また CINX 溶解度は酸性側では低いアルカリ性が増すにつれて著しく高くなることが認められた。Mg はクロロフィルに多量に含まれており、植物成分の多い餌をとっているウサギでは尿中 Mg 排泄が多いのではなかろうか。尿 pH も食事などによって

さまざまに変わるが、pH の低下が CINX 析出に関与しているとする問題は尿細管以降と考えられる。このことはラット亜急性毒性試験²⁾の解剖所見において腎皮質および髄質の病変が高度な例においても、糸球体にはほとんど変化が認められないことと一致する。

ラットに CINX を 300 mg/kg/day を連続投与すると尿中および腎盂を主とした腎内に結晶が認められた。これら結晶の成分を分析し、また水およびラット尿中溶解度を検討した結果、尿中結晶には CINX Mg 塩が多いが腎内結晶の多くは CINX そのものと考えられた。一方ウサギに CINX 800 mg/kg/day を連続投与すると尿中に針状結晶がみられたが、尿を酸性化しかつ Mg を負荷した場合でも腎内に結晶はみられず腎障害も認められなかった。このことから CINX の腎内結晶の出現と腎障害の発現とは密接な関係があるが、尿中結晶の生成と腎障害とは直接結びつかないことが明らかとなった。また Mg は尿中結晶の生成の大きな因子であるが腎内結晶生成にはほとんど影響しないと思われた。

ウサギとラットを比較すると、ウサギでは高 pH 尿であり腎クリアランス値も高く back diffusion による尿細管再吸収も抑えられていると思われた。ラットは低 pH 尿、高濃縮尿であり腎クリアランス値が小さいことから再吸収が示唆され、これらの因子が腎内結晶の発生および腎障害に関連するものと考えられた。すなわち糸球体を通じた尿がネフロンを下降するに従って、ラットでは高度の尿濃縮が行なわれ、これにつれて尿中 CINX も濃縮され、同時に尿が酸性に傾いて CINX 溶解度も低下し、ついには結晶が析出するようになるのではなかろうか。

このようにラットでの CINX 投与による腎内結晶の生成と腎障害とのつながりははまだ推測の域を出ない。一つの可能性は尿路に析出した結晶による尿路狭窄または閉鎖および結晶による機械的刺戟、もう一つの考え方はラットは尿路系上皮細胞の CINX への感受性が特異的に高いためではなかろうかということである。今回の実験では CINX のラット尿中結晶と腎内結晶の生成の機作は異なったものであり、尿中結晶の出現と腎障害とは直接結びつかないことが明らかとなったが、ラット特有の腎障害については更に検討をすすめる必要があろう。

謝 辞

本実験に御協力いただいた宮田研司、川畑友二、田村孝子、岡部 博、尾熊隆嘉、高橋智雄、岸田 喬、宮原正興、山田秀雄の諸氏に深謝します。

Table 6 Renal clearance of cinoxacin

Species	Route of administration	ml/min/kg B.W.
Rat	i.v.	2.5
Rabbit	iv.	9.4
	p.o.	7.4
Dog	i.v.	3.6
	p.o.	2.1
Human	p.o.	2.1

参 考 文 献

- 1) 松浦真三, 三和秀明, 深尾 孝: Cinoxacin の *in vivo* 抗菌作用。 *Chemotherapy* (S-4): 66~72, 1980
- 2) 村岡義博: Cinoxacin のラットにおける毒性試験。シオノギ社内データ
- 3) 奈良間 功, 土谷 稔, 佐野正樹, 斎藤 実, 原田喜男: Cinoxacin の急性および亜急性毒性試験。 *Chemotherapy* 28(S-4): 406~439, 1980
- 4) 斎藤 実, 佐野正樹, 土谷 稔, 奈良間 功, 原田喜男: Cinoxacin のカンクイザルによる 亜急性並びに慢性毒性試験。 *Chemotherapy* 28(S-4): 440~483, 1980
- 5) HOWARD, L.C. Jr.; J.S. WELLES, J.S. EMMERSON, W.R. GIBSON, N.V. OWEN & D.M. MORTON: The toxicological evaluation of cinoxacin in monkeys given daily oral doses of cinoxacin for 12 months. Lilly 社内データ, 1975
- 6) HOWARD, L.C. Jr.; J.S. WELLS, W.R. GIBSON, N.V. OWEN, W.T. GRIFFING & D.M. MORTON: The toxicological evaluation of cinoxacin in dogs for 12 months. Lilly 社内データ, 1975
- 7) 佐藤利和, 小林文彦: Cinoxacin のウサギによる催奇形性試験。 *Chemotherapy* 28(S-4): 508~515, 1980
- 8) 中村益久, 宮田研司: Cinoxacin の一般薬理作用 (3): ラットおよび家兎腎機能に及ぼす影響。 *Chemotherapy* 28(S-4): 560~566, 1980
- 9) 千谷晃一, 近藤洋一: 緩衝液。 *実験化学講座* 24: 219, 丸善, 東京, 1958
- 10) CHEN, L.K.; D.E. CADWALLADER & H.W. JUN; Nitrofurantoin solubility in aqueous urea and creatinine solutions. *J. Pharm. Sci.* 65: 868~872, 1976
- 11) HURWITZ, A.R. & S.T. LIU: Determination of aqueous solubility and pKa values of estrogens. *J. Pharm. Sci.* 66: 624~627, 1977
- 12) 神木照雄, 山田秀雄: Cinoxacin の臨床第一相試験。 *Chemotherapy* 28(S-4): 104~123, 1980
- 13) 羽野義博, 菅野浩一, 堤内正美, 岡部 博, 乗鞍 良, 田中日出男: Cinoxacin の吸収・分布・代謝・排泄 (第1報) ラットにおける体内動態。 *Chemotherapy* 28(S-4): 73~89, 1980
- 14) 菅野浩一, 岡部 博, 乗鞍 良, 小池正博, 川本敬子: Cinoxacin の吸収・分布・代謝・排泄 (第2報) 各種動物における体内動態。 *Chemotherapy* 28(S-4): 90~103, 1980
- 15) QUAY, J.F.; R. F. CHILDERS, D. W. JOHNSON, J.F. NASH & J.F. STUCKEY Jr.: Cinoxacin in female mongrel dogs: Effect of urine pH on urinary drug excretion and correlation of *in vitro* characteristics of oral dosage forms with bioavailability. *J. Pharmaceu. Sci.* 68: 227~232, 1979
- 16) ISRAEL, K.S.; H.R. BLACK, R.L. NELSON, M.K. BRUNSON, J.F. NASH, G.L. BRIER & J.D. WOLNEY: Cinoxacin: Pharmacokinetics and the effect of probenecid. *J. Clin. Pharmacol.* 18: 491~499, 1978
- 17) RODRIGUEZ, N.; P.O. MADSEN & P.G. WELLING: Influence of probenecid on serum levels and urinary excretion of cinoxacin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 15: 465~469, 1979

CINOXACIN CRYSTAL FORMATION IN THE URINARY TRACT OF RATS AFTER CINOXACIN ADMINISTRATION

MASUHISA NAKAMURA and KOOICHI SUGENO
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

The urine magnesium concentration in the dog, monkey, and human beings and the solubility of cinoxacin in the urine were examined. There was an inverse correlation between the urine magnesium concentration and urine cinoxacin solubility, in that when urine magnesium concentration was high, urine solubility of cinoxacin was low. The solubility of cinoxacin was influenced by urinary pH. Alkalinization of the urine significantly increased the solubility as compared to acidic urine.

In rats, severe renal impairment, renal concretion and urinary sediments were found after cinoxacin administration. The urinary sediments consisted of 47~63% of cinoxacin with high magnesium content, while in the renal concretion 65% of cinoxacin and trace amount of magnesium were found.

In rabbits, renal impairment due to cinoxacin administration was not found either in the group loaded with magnesium and ammonium chloride or in the group which was not. However, both groups showed urine sediment of cinoxacin.

These findings suggest that the production of cinoxacin urine sediment is not always related to renal impairment. Magnesium and urine pH are factors in the formation of cinoxacin urine sediment but not necessarily related to intra-renal formation of cinoxacin crystal or renal impairment.