

## Ceftizoxime の腎毒性に関する研究

武田 元・田中 容  
新潟大学医学部第二内科教室

われわれは家兎に cephalosporin 系抗生物質である Ceftizoxime, Cefotiam, Cefazolin をそれぞれ 500 mg/kg/日, 10日間連日静注し, 尿所見, 血清クレアチニン, 腎組織像などについて検討し, その腎毒性の比較を試みた。その結果, 3剤ともに薬剤が原因であると断定できる異常を発見できず, この実験条件下では, 3剤の腎毒性の強弱は明らかにすることはできなかった。われわれが過去に行なった Cephaloridine についての同様の腎毒性実験では, 500 mg/kg/日を連日注射すると, 4, 5日で血清クレアチニンが急上昇し, 家兎は死亡したので, Ceftizoxime の腎毒性は Cephaloridine よりも低いことは確実であった。Ceftizoxime の抗菌力からみて, ヒトにおける一般的な細菌感染症に対して大量投与の必要はないと思われるので, 単独使用の場合は Ceftizoxime による腎障害を考慮する必要はないと思われる。

## 緒 言

Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品工業中央研究所で開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質である。その抗菌スペクトラムはグラム陽性菌からグラム陰性菌に及び, とくに, 従来の cephalosporin 系抗生物質で無効であったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* や嫌気性菌などにも抗菌力を有する<sup>1)</sup>。また, 髄液や胆汁などに高濃度に移行し, 生体内で代謝を受けないのが特徴である<sup>1)</sup>。

われわれは CZX の腎毒性について, 家兎を用いて実験を行なったので, その成績を報告する。

## I. 実験材料

1) CZX: 藤沢薬品工業 K.K. から譲り受けた臨床治験用の 1g 瓶を 100 mg/ml となるように 5%ブドウ糖液で溶解して用いた。

2) Cefotiam (CTM): 武田薬品工業 K.K. から譲り受けた臨床治験用の 1g 瓶を CZX と同様に溶解して用いた。

3) Cefazolin (CEZ): 藤沢薬品工業 K.K. から市販されている 1g 瓶を CZX や CTM と同様に溶解して用いた。

## II. 実験方法

体重 2.2~2.8 kg の白色家兎を用い, 3羽を 1群として, 下記のように 3群に分け, 10日間連日 CZX, CTM, CEZ の注射を行なった。注射はアトム針を用いて耳静脈からできるだけ緩徐に静注した。

- 1) CZX 500 mg/kg/日静注群
- 2) CTM 500 mg/kg/日静注群
- 3) CEZ 500 mg/kg/日静注群

これらの 3群について, 下記の 4つの事項を比較検討した。

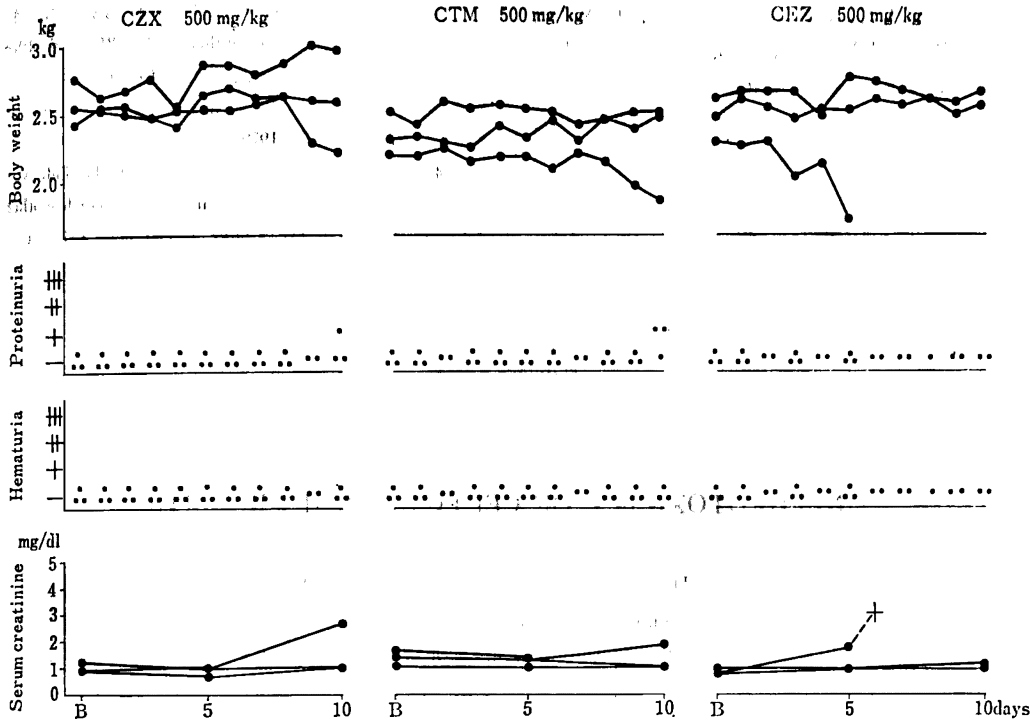
- 1) 体重変動: 連日一定時間に体重を測定し, その変動をみた。
- 2) 尿所見: 注射開始前から注射終了後までの 11日間連日尿量を測定し, hemacombistix を用いて蛋白尿と血尿の有無を調べた。
- 3) 血清クレアチニン: 注射開始前, 注射開始 5日後, 10日後に耳動脈または耳静脈から採血し, 測定した。
- 4) 腎組織像: 注射開始 10日後または死亡発見時に家兎の両腎を摘出し, その切片を 10%ホルマリン液で固定し, H.E. および PAS 染色を施し, 顕像を観察した。

## III. 実験成績

- 1) CZX 500 mg/kg/日静注群

Fig. 1 左端のように, 体重は 1羽で増加を認め, 他の 1羽であまり変動をみなかったが, 残りの 1羽は注射開始 9日後から急激に減少した。蛋白尿, 血尿はほとんどみられなかったが, 血清クレアチニンは体重減少を認めた 1羽で 10日後に軽度の上昇 (2.6 mg/dl) をみた。腎組織像では, 血清クレアチニンの上昇しなかった 2羽はほとんど異常なく, 血清クレアチニンの軽度上昇した 1羽でも, ごく稀に尿管上皮細胞の空胞化を認めたに過ぎなかった。

Fig. 1 Body weight, urinalysis and serum creatinine concentration before and during administration of Cefprozime, Cefotiam or Cefazolin in rabbits



## 2) CTM 500 mg/kg/日静注群

Fig. 1 中央のように、体重は1羽で軽度の増加を示し、他の1羽でほとんど変動なく、残りの1羽で減少を認めた。蛋白尿、血尿は3羽ともにほとんど認めず、血清クレアチニンの上昇もみなかった。腎組織像でも3羽ともにほとんど異常を認めなかった。

## 3) CEZ 500 mg/kg/日静注群

Fig. 1 右端のように、体重は2羽でほとんど変動がなかったが、残りの1羽で著しい減少を認め、注射開始6日後に死亡した。蛋白尿、血尿は3羽ともにまったくみられず、生き残った2羽では、注射開始10日後でも血清クレアチニンの上昇を認めなかった。実験途中で死亡した1羽も5日後で血清クレアチニンの明らかな上昇をみなかった。注射開始10日後まで生き残った2羽の腎組織像はほとんど異常を認めなかった。実験途中で死亡した1羽では、ところどころの遠位尿細管腔に顆粒状の脱落物質を容れており、多くの尿細管で基底膜から尿細管上皮細胞が剥離していた。

## IV. 考 察

CZXの腎毒性の程度を知るために、CTMとCEZを

対照とし、家兔におのおの500 mg/kg/日、10日間連日静注し、その腎障害の強さを比較した。

CZX静注群の1羽では血清クレアチニンが軽度上昇したが、尿所見にほとんど異常を認めず、その腎組織像でもごく軽い傷害をみに過ぎなかった。

他方、CTM静注群では3羽ともに血清クレアチニンの上昇を認めず、腎組織像でもほとんど異常を認めなかった。また、CEZ静注群では実験途中で1羽が死亡し、その腎組織像で尿細管基底膜から尿細管上皮細胞が剥離している所見がみられたが、他の2羽ではそのような傷害はまったくみられず、われわれが過去に行なった実験でも、尿細管上皮細胞の剥離はみられなかった<sup>2,3)</sup>。したがって、その死因がCEZによる腎障害であるという断定はできなかった。

以上のような実験成績を考え合わせると、500 mg/kg/日を連日10日間静注しても、CZX、CTM、CEZの3つのCephalosporin系抗生物質によると断定できる明らかな腎障害を認めず、この実験条件下では、これらの3薬剤の腎毒性の強弱を比較することはできなかった。

Cephalosporin系抗生物質の中で、Cephaloridine (CER)の腎毒性の強いことは広く知られており<sup>4)</sup>、わ

れわれの行った実験成績でも、家兎に CER 500 mg/kg/日の静注を連日行くと、4、5日で血清クレアチニンが急上昇し、死亡した。このようなことから、CZXの腎毒性は CER よりも低いことは明らかで、CZXの抗菌力からみて、ヒトにおける一般的な細菌感染症に対して大量投与の必要はないと思われるので、単独使用の場合は CZX による腎障害を考慮する必要はないと思われる。

#### 文 献

1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウ

ム FK 749 (Ceftolizaxime), 1979 (東京)

- 2) 武田 元, 庭山昌俊, 岩永守登, 蒲沢知子, 田中 容, 木下康民: CS-1170 に関する研究—家兎における腎毒性と臨床効果—. *Chemotherapy* 26: 249~256, 1978
- 3) 田中 容, 武田 元, 木下康民: Cefamandole の腎毒性に関する研究—組織学的検討を中心に—. *Chemotherapy* 27: 156~180, 1979
- 4) Ford, R.O.: Cephaloridine and the kidney. *Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, Proc. 6th Int. Congr. Chemother., Tokyo 1: 597~604, 1969*

## NEPHROTOXICITY OF CEFTIZOXIME IN RABBITS

HAZIMU TAKEDA and YO TANAKA

Second Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine

Ceftizoxime, cefotiam and cefazolin were administrated intravenously in daily dose of 500 mg/kg for 10 days to rabbits and the nephrotoxicity of ceftizoxime was compared with that of cefotiam or cefazolin. As the results, the evidence of renal damage due to these three cephalosporins, as judged by protein and red blood cell in urine, the levels of serum creatinine and histological change of kidneys, was hardly observed in all rabbits. Therefore, it was impossible for us to distinguish the degree of nephrotoxicity in ceftizoxime from that of other two cephalosporins under these experimental conditions.