

Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第4報)

——カニクイザル1カ月間筋肉内投与亜急性毒性試験——

米田豊昭・正谷博之・河村泰仁・永井章夫
柴田哲夫・佐藤 盛・岩崎信一・滝本陽子
長沢峰子・高井 明

富山化学工業株式会社総合研究所

Cefoperazone (CPZ, T-1551) のカニクイザル1カ月間筋肉内投与亜急性毒性試験を400, 200および100 mg/kg/day の投与量で実施した。

- 1) 400 mg/kg 投与群全例と200 mg/kg 投与群の一部では、投与後疼痛を示す反応を現わし、また投与局所の硬結が投与1週後頃から認められた。
- 2) 高用量群の投与部位の筋肉には、出血、筋の変性壊死および炎症性の変化が投与量に比例して認められ、血液検査ではこれに伴う白血球数の増加があった。しかし100 mg/kg 投与群の筋障害の程度には肉眼的、組織学的に、対照群との間に明瞭な差がみられなかった。
- 3) 投与局所の筋障害と、それに基づく変化以外、発育、尿検査、血液検査、血液化学検査、病理所見、肝、腎の電子顕微鏡所見には異常がみられなかった。
- 4) 本実験における最大無作用量を、投与部位筋肉に明瞭な障害を及ぼさない量である100 mg/kg/day と推定した。

新しい cephalosporin 系抗生物質である cefoperazone (CPZ, T-1551) の亜急性毒性試験については、すでにラット腹腔内1カ月投与¹⁾、ビーグル犬静脈内1カ月投与²⁾について報告した。今回 CPZ の毒性試験の一環としてサル1カ月間筋肉内投与亜急性毒性試験を行なったので結果を報告する。

1. 実験材料及び方法

1. 使用動物と飼育条件

東南アジアで捕獲され、米国経由で輸入されたカニクイザル (*Macaca irus*) 16頭を使用して実験を行なった。輸入後、国内での2カ月の検疫期間中にツベルクリン反応、赤痢、サルモネラ、寄生虫検査を行ない、さらに当研究所で再度の検疫と血液検査、血液化学検査を実施し

て、実験遂行上重要な障害のないことを確認したのち、1カ月間の順化期間をおいて実験に使用した。この間薬剤による治療は行なわなかった。サルは室温 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $70 \pm 10\%$ で金属ケージに個別飼育し、サル用固型飼料(日本クレア, CMK-1) 150 g/日とりんご100 gを2日に1回与え、水は水道水を自由に摂取させた。

2. 投与量と投与方法

投与量決定のための予備実験として、実験群とは別の雌雄各1頭のカニクイザルに、CPZの筋注での可及的大量であろうと思われる400 mg/kg (40% 生理食塩水溶液, 1.0 ml/kg) を両側の後肢大腿部筋肉に10日間にわたって注射した。その結果、投与部位に若干の硬結は認められたが、体重の減少はなく、また全身状態にも特に

Table 1 Experimental design of the one month intramuscular toxicity study of CPZ in crab-eating monkeys

Exp. group	Concentration of solution (%)	Volume of solution (ml/kg)	Number of monkeys*	
			Male	Female
Control (Saline)		1.0	2(1, 3)	2(15, 16)
CPZ 100 mg/kg	40	0.25	2(2, 4)	2(17, 18)
CPZ 200 mg/kg	40	0.5	2(5, 7)	2(19, 20)
CPZ 400 mg/kg	40	1.0	2(9, 11)	2(21, 22)

* (Monkey numbers)

異常がみられなかったため、本実験における CPZ の最高投与量を 400 mg/kg/day とした。他に公比 2 で 200 mg/kg, 100mg/kg 投与群を設定した。最高量の 400mg/kg/day は、ヒト臨床使用量を 2000mg/man/day と仮定した場合の約10倍量に相当する。

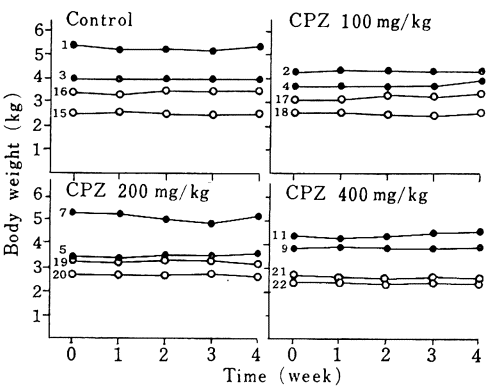
CPZは用時調製とし、40%生理食塩水溶液としたものを後肢大腿部筋肉の2〜3カ所に分割して1日1回1カ月間の連続注射を行なった。対照群には生理食塩液を同様に投与した。動物は Table 1 に示すように配分した。

3. 検査

投与前、投与期間中および投与終了時に、次の項目について検査を行なった。

- 1) 一般症状観察：毎日
- 2) 体重測定：1週間毎
- 3) 飼料摂取量：飼料残量を毎日測定
- 4) 尿検査：投与前、投与終了時に検査
蛋白，糖，ケトン体，潜血，pH，ウロビリノーゲン，ビリルビン（Multistix，マイルス・三共）
- 5) 血液検査：投与前，15日後，30日後に検査
赤血球数，白血球数（コールターカウンター），ヘモグロビン（シアンメトヘモグロビン法），ヘマトクリット（毛細管遠心法），網赤血球数（超生体染色），血小板数（REES-ECKER 法），白血球百分率（メイ-ギムザ

Fig. 1 Body weight change in crab-eating monkeys injected intramuscularly with CPZ for 1 month



染色)

- 6) 血液化学検査：投与前，15日後，30日後に検査
GOT, GPT (REITMAN-FRANKEL 法), ALP (KIND-KING 法), BUN (ウレアーゼ・インドフェノール法), LDH (BABSON 変法), コリンエステラーゼ（高橋，柴田法），コレステロール（ZURKOWSKI 法），ビリルビン（EVELYN-MALLOY 法）以上8項目は自動分析装置（オリンパス ACA）にて測定，総蛋白（屈折法），血糖

Table 2 Protein, glucose, ketone bodies, occult blood, urobilinogen, bilirubin and pH determination in crab-eating monkeys injected intramuscularly with CPZ for 1 month

Exp. group	Sex	No.	Protein		Glucose		Ketone bodies		Occult blood		Urobilinogen		Bilirubin		pH	
			Time in days	Time in days	Time in days	Time in days	Time in days	Time in days	Time in days	Time in days	Time in days	Time in days	Time in days	Time in days	Time in days	Time in days
			0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30
Control (Saline)	M	1	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	7	7
	M	3	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	7	7
	F	15	—	—	—	—	—	—	+	—	+	±	—	—	8	7
	F	16	—	—	—	—	—	—	+	+	±	+	—	—	8	8
CPZ 100mg/kg	M	2	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	8	7
	M	4	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	—	—	8	8
	F	17	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	8	8
	F	18	±	—	—	—	—	—	—	—	±	±	—	—	8	8
CPZ 200mg/kg	M	5	—	—	—	—	—	—	—	—	±	+	—	—	7	8
	M	7	±	±	—	—	—	—	—	—	±	+	—	—	8	7
	F	19	—	±	—	—	—	—	+	—	+	+	—	—	7	8
	F	20	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	8	8
CPZ 400mg/kg	M	9	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	6	8
	M	11	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	7	8
	F	21	—	—	—	—	—	—	—	+	±	+	—	—	8	8
	F	22	—	—	—	—	—	—	—	—	±	+	—	—	8	8

Fig. 2-1 RBC, WBC, hemoglobin and hematocrit in crab-eating monkeys injected intramuscularly with CPZ for 1 month

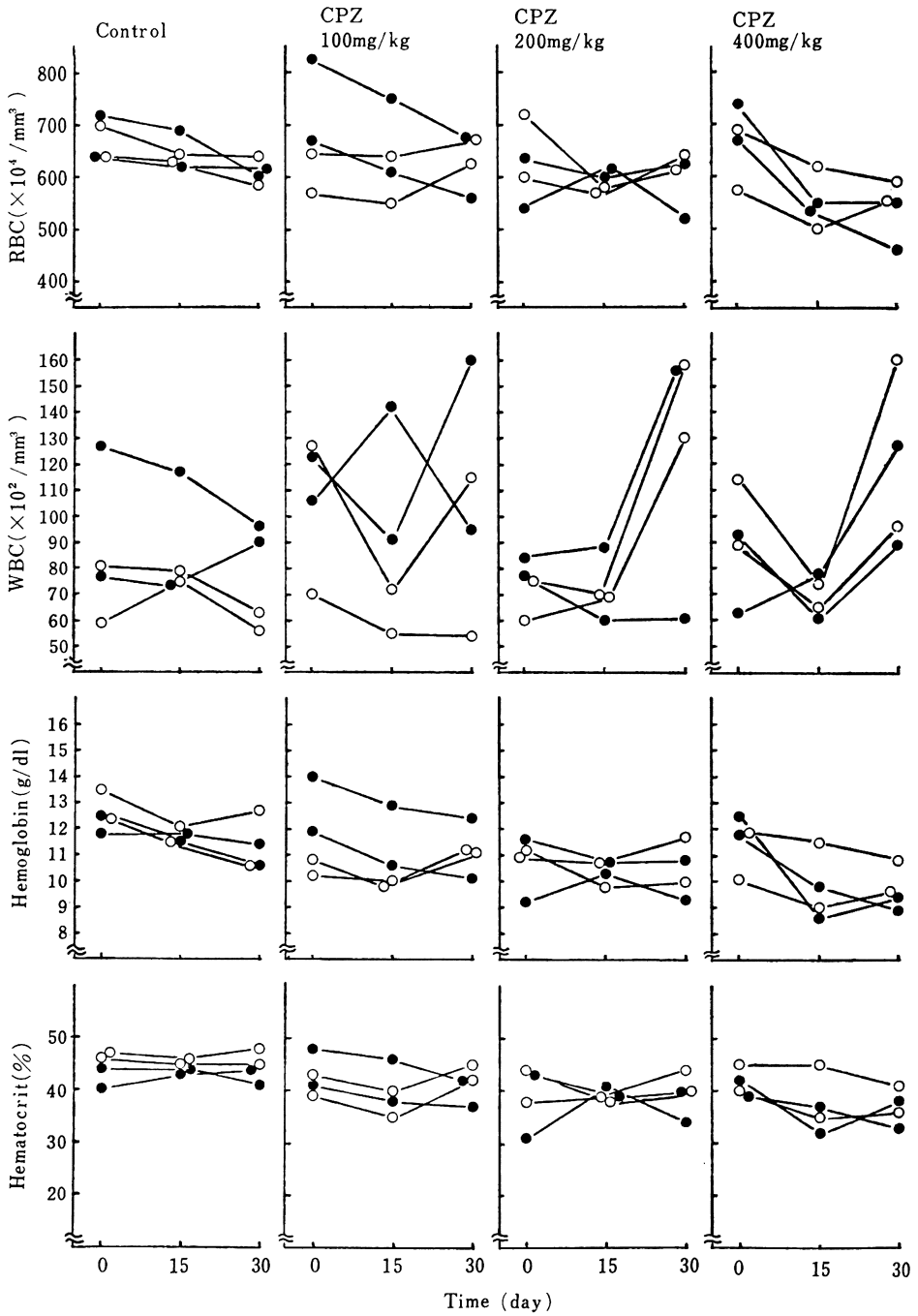
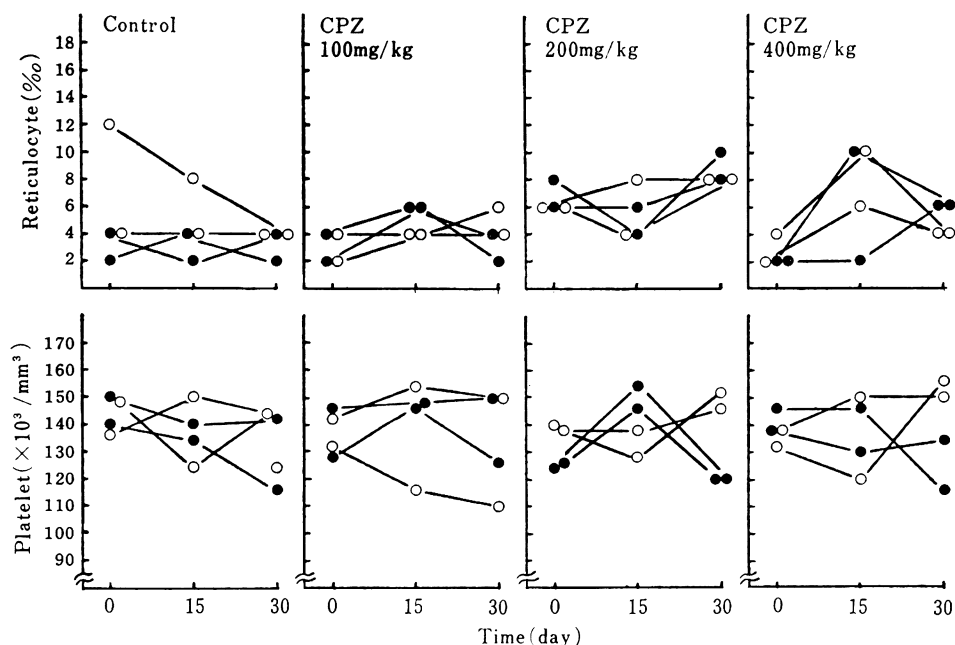


Fig. 2-2 Reticulocyte, platelet in crab-eating monkeys injected intramuscularly with CPZ for 1 month



(dextrostix reflectance meter, マイルス・三共), Na, K (炎光光度計)

7) PSP 検査: 投与前と投与終了時に検査

PSP (phenolsulfonphthalein) 3 mg/kg を静注し, 10分後, 30分後に採血して半減期を算出した³⁾。

4. 剖 検

1 カ月間の投与終了後, 全動物を塩酸ケタミン麻酔下で放血屠殺し, 剖検を行なった。肉眼的に観察した後, 次の諸臓器の重量測定と, 10%ホルマリン固定, HE 染色 (一部 PAS 染色) による組織学的検査を行なった。

心*, 肺*, 肝*, 腎*, 脾*, 脳*, 下垂体, 膵*, 胸腺*, 甲状腺*, 副腎*, 精巣*, 卵巣*, 顎下腺*, 胃, 小腸, 大腸, 膀胱, 腸間膜リンパ節, 骨髓, 子宮, 前立腺, 投与部位筋肉 (*は重量を測定した臓器)

さらに各群の雄 2 例の肝と腎については, グルタルアルデヒド前固定, オスミウム酸固定, エポソ包埋, 酢酸ウラニル, クエン酸鉛二重染色して電子顕微鏡的に観察した。

II. 実験結果

1. 一般症状と体重変化

CPZ 400 mg/kg 投与群全例と 200 mg/kg 投与の一部のサルは, 注射後疼痛を示す症状を現わした。注射直後の興奮がおさまったあと, 注射部位をかばうような行動を示し, 投与側の後肢を伸ばしたまま腰を浮かすように

座りこみ, 動作がやや緩慢になった。これらの症状は15～30分間持続した後回復した。また 400 mg/kg 投与群の全例と 200 mg/kg 投与群の一部では, 投与 1 週後頃から投与部位に硬結が認められるようになった。また, 投与開始後 2 ないし 3 日にわたって, 各投与群に便の軟化を認めたが, 以後正常便に復した。他には CPZ 投与に起因すると思われる症状はみられなかった。

体重の変化を Fig. 1 に示す。200 mg/kg 投与の 1 例 (No. 7♂) のみ, 投与 2～3 週後にごくわずかの体重減少を示したが, 4 週後の測定では回復のきざしをみせていた。他の動物では体重に対する影響が認められず, また途中死亡例もなかった。

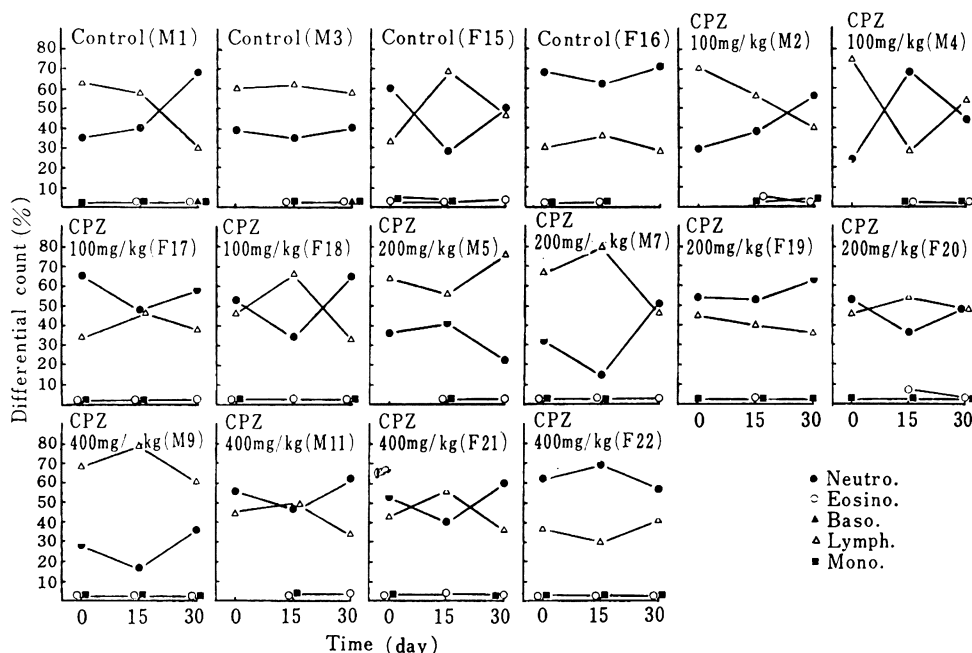
2. 尿検査

Table 2 に示すように, 投与前と投与終了時の検査結果の間には, CPZ 投与に起因すると思われる差はみられなかった。雌の一部の例にみられる尿潜血反応は経血によるものであり, 薬剤投与とは無関係に出現したものであった。

3. 血液検査

Fig. 2-1, 2-2, 2-3 に示すように, 薬剤投与との関係が疑われる変化としては, 白血球数の増加と, ごく軽度の赤血球数減少があった。白血球数増加は, 400 mg/kg 投与群 4 例中 2 例 (No. 11♂, 22♀), 200 mg/kg 投与群 4 例中 3 例 (No. 7♂, 19♀, 20♀), 100 mg/kg 投与群 4 例

Fig. 2-3 Differential white cell count in crab-eating monkeys injected intramuscularly with CPZ for 1 month



中1例 (No. 2 ♂) の30日後の検査結果にのみ現われており、また100 mg/kg 投与群の1例 (No. 4 ♂) は15日後の検査にのみ白血球数増加が認められた。これらの例の白血球百分率をみると、この白血球数増加は特定の細胞種の増加によるものではなかった。赤血球数では、400 mg/kg 投与の3例 (No. 9 ♂, 11 ♂, 22 ♀), 100 mg/kg 投与の2例 (No. 2 ♂, 4 ♂) および対照群の1例 (No. 3 ♂) にわずかに減少傾向を認めたが、全体的にその程度は軽く、また生理的範囲内での変動であり、最も著しい例でも、400 mg/kg 投与 No. 9 ♂ における投与前 668 万/mm³ から30日後 459 万/mm³ への減少であった。血小板数、網赤血球数には異常が認められなかった。

4. 血液化学検査

Fig. 3-1, 3-2, 3-3 に示すように、各検査項目とも、CPZ 投与によってひきおこされたと考えられる生理的範囲を越える異常値は得られなかった。投与前と1ヵ月投与終了時に行なった PSP 検査の結果にも異常は認められなかった。

5. 剖検所見

注射部位である後肢大腿部の皮下組織には、対照群を含めた全例に軽い出血や浮腫がみられた。投与部位の筋肉には、剖面観で、投与量にほぼ比例した限局性の暗赤色変色部位が認められた (Photo. 1, 2)。他には薬剤投与との関係を疑わせる異常がみられなかったが、CPZ とは

無関係の所見として、大腸粘膜に腸結節虫による帽針頭大の黒色球状結節が、各投与群の多数例に認められた (Photo. 3)。しかし対照群の4頭の大腸粘膜には、偶然寄生虫結節はみられなかった。また、肝の外側右葉邊緣部に、内腔に透明な液を容れた小豆大の嚢胞状結節 (Photo. 4) を有する例 (100 mg/kg 投与 No. 17 ♀) があったほか、脾に大豆大の隆起した帯黄赤色、実質性の結節 (Photo. 5) を持った例 (200 mg/kg 投与 No. 7 ♂) があった。いずれも CPZ 投与量と関係なく現われた変化であった。

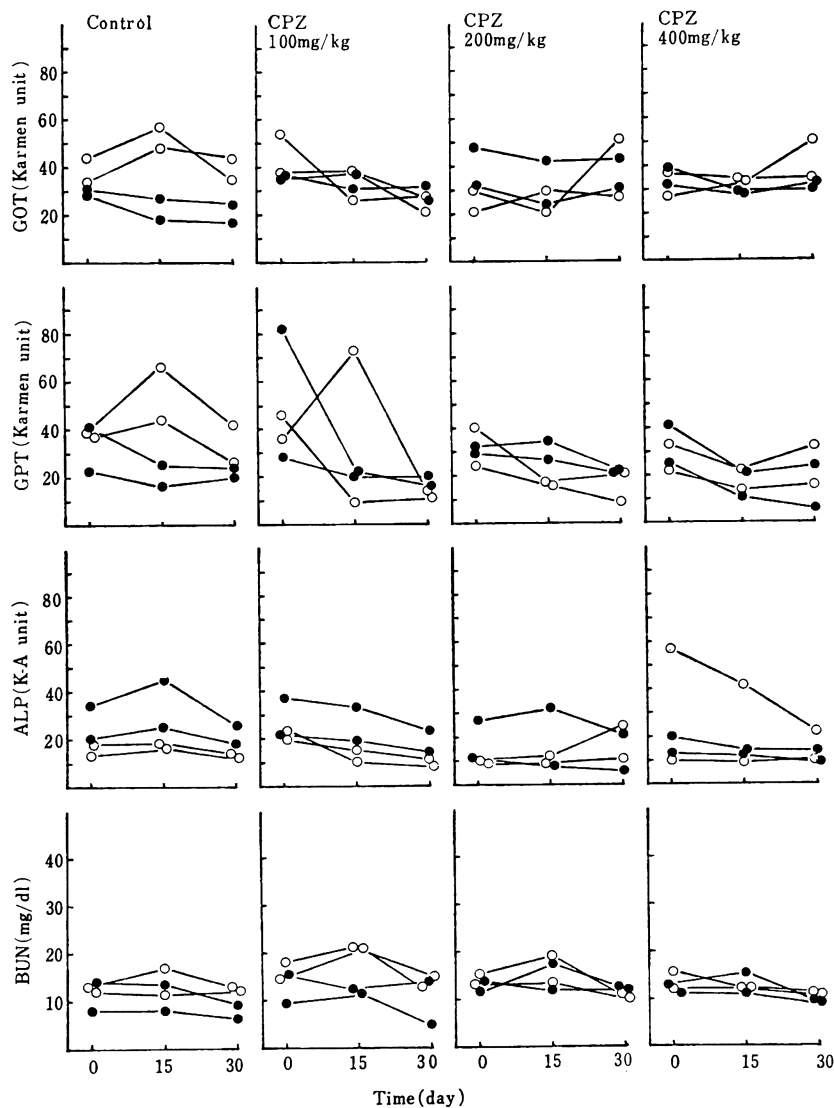
6. 臓器重量と臓器重量体重比

臓器重量を Table 3 に、臓器重量体重比を Fig. 4 に示す。各臓器とも個体間に多少のばらつきがみられたが、対照群と比較して著しくかけはなれた値を示す例はなく、また CPZ 投与量と関連した変化もみられなかった。ただ、肉眼的に脾に実質性結節をみた 200 mg/kg 投与 No. 7 ♂ は、脾重量比が若干高い値を示していた。

7. 組織学的検査

結果を Table 4 に示す。組織学的検査の結果得られた CPZ 投与に起因する変化としては、投与局所の障害があった。投与部位の後肢大腿部筋肉には、出血、浮腫、細胞浸潤、筋線維の変性壊死、線維化などの変化がみられ (Photo. 6)、400, 200 mg/kg 投与群ではこの変化が対照群よりも強かった。しかし、100 mg/kg 投与群の投与

Fig. 3-1 Serum GOT, GPT, ALP and urea nitrogen (BUN) in crab-eating monkeys injected intramuscularly with CPZ for 1 month

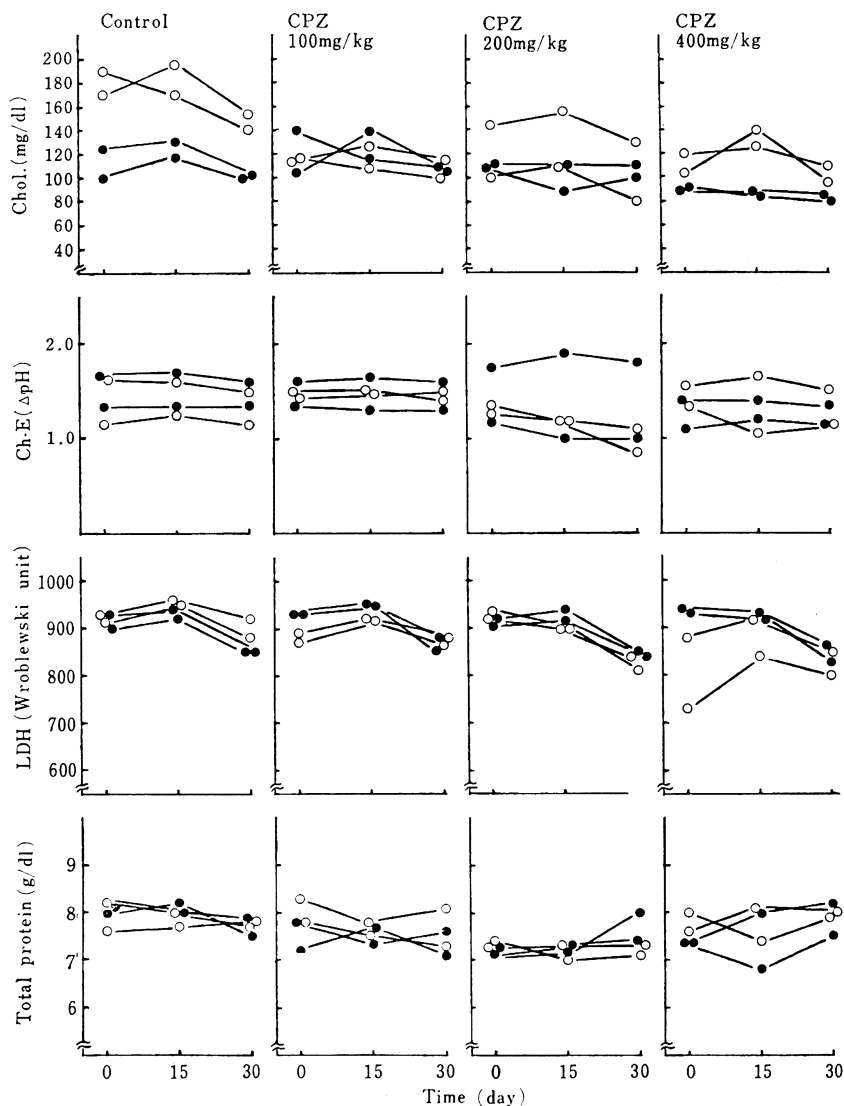


局所の障害の程度には、対照群との間に明瞭な差がみられなかった。

他には、肺の気管支肺炎、肝の GLISSON 氏鞘周囲細胞浸潤、細胆管増生、寄生虫性肉芽、胸腺および腸間膜リンパ節のリンパ球減少などの所見が散発的に認められた。しかし、いずれの変化も、軽度の、しかも限局した変化であり、CPZ 投与とは無関係に出現したものであった。肉眼所見で大腸粘膜にみられた寄生虫結節は、組織学的には寄生虫性の肉芽嚢であり、内腔には腸結節虫の虫体や多量の necrotic debris を容れていた (Photo. 7)。

100mg/kg 投与 No. 17 ♀ の肝にみられた嚢胞状結節は、正常組織との境界が明瞭で、周囲に細胞反応を伴わない先天的な限局性肝嚢胞であった。また 200mg/kg 投与 No. 7 ♂ の脾にみられた実質性の結節には、細網細胞増加、異物巨細胞出現、高度の好酸球浸潤などの所見があり (Photo. 8)、なんらかの (たぶん寄生虫感染による) 慢性的刺激によって生じた肉芽反応であろうと思われた。骨髓 (Photo. 9)、精巢 (Photo. 10)、卵巣、脳、下垂体、副腎、甲状腺、脾、顎下腺、胃、小腸、膀胱など (Photo. 11, 12) には組織学的異常を認めなかった。

Fig. 3-2 Serum cholesterol, Ch-E, LDH and total protein in crab-eating monkeys injected intramuscularly with CPZ for 1 month



8. 肝、腎の電子顕微鏡的観察

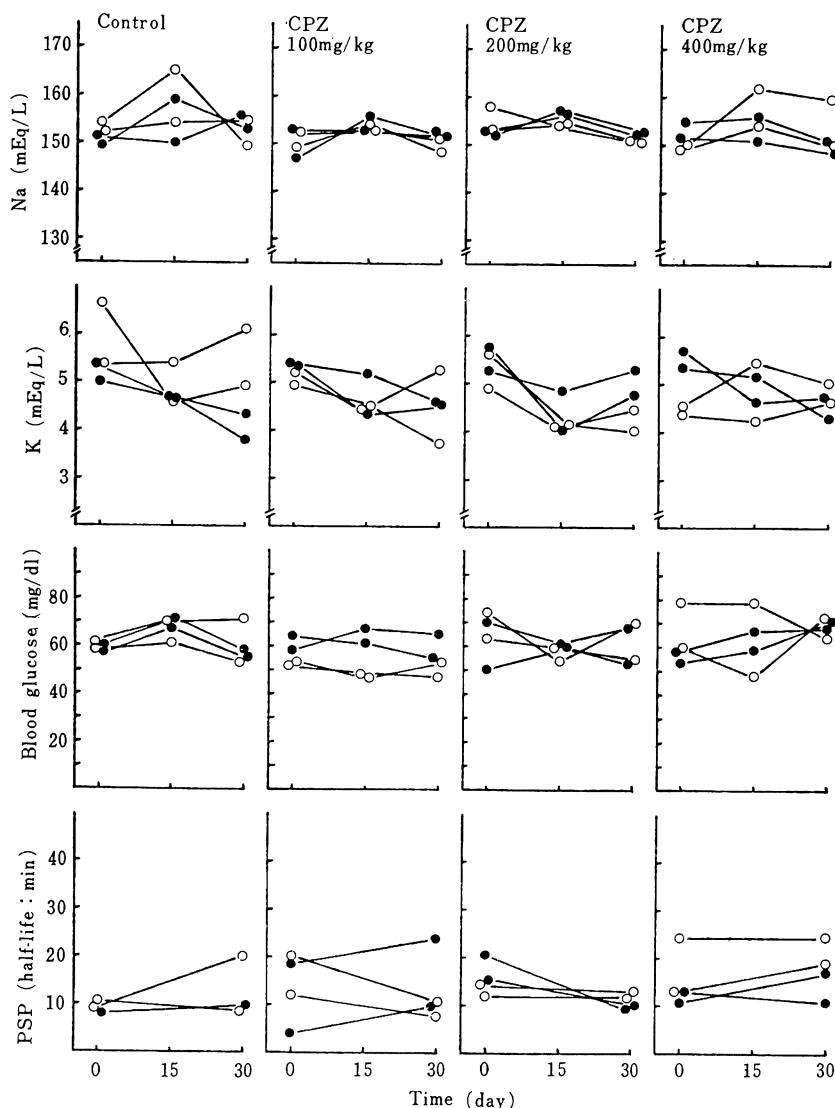
各投与群の雄2例について、肝と腎の電子顕微鏡的観察を行なった。肝細胞の微細構造には、各投与群とも形態的異常がみられず (Photo. 13), また腎の近位尿細管上皮細胞 (Photo. 14), 遠位尿細管上皮細胞, 糸球体支持細胞などにも異常を認めなかった。

III. 考 察

CPZ の筋注1ヵ月投与亜急性毒性試験を、400, 200, 100mg/kg の投与量で1群4頭のカニタイザルを使用して行なった。CPZ の40%生理食塩水溶液 1ml/kg を後肢

大腿部筋肉に注射した 400 mg/kg 投与群と、同濃度の 0.5 ml/kg を筋注した 200 mg/kg 投与群のサルは、注射後疼痛を表わす症状を示し、投与局所の筋肉には筋の変性壊死や出血、浮腫、細胞浸潤、線維化などの炎症性の変化が認められた。剖検時の肉眼所見や組織学的検査の結果からみると、この筋障害作用はほぼ投与量に比例しており、高濃度の CPZ による局所刺激作用⁴⁾に起因するものであった。臨床検査の成績では、この投与局所の炎症によると思われる白血球増加がほぼ投与量に比例して認められた以外、発育、尿検査、血液化学検査の

Fig. 3-3 Sodium, potassium, blood glucose and PSP function test in crab-eating monkeys injected intramuscularly with CPZ for 1 month



結果に特記すべき異常がみられなかった。病理検査では、サルを使用する場合に避けることのできない寄生虫感染による変化が、大腸粘膜の寄生虫性肉芽として多数の例に認められた以外、CPZ 投与に起因すると考えられる異常所見が得られなかった。このように本実験の結果得られた CPZ 投与による変化は、高濃度の CPZ の局所刺激作用による投与局所の筋障害だけであったが、CPZ の局所刺激作用をラットやウサギを用いて CER, CET, CEZ と比較した実験⁴⁾では、CPZ の局所刺激作用は CER, CET, CEZ と同程度か、あるいは、これら化合物よりも

若干弱いという結果を得ている。

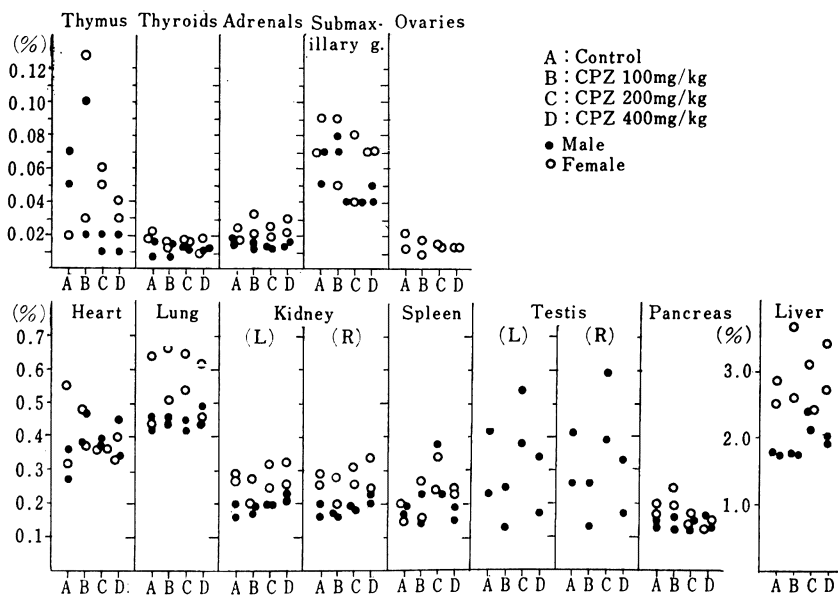
以上の結果から、本実験における最大無作用量を、投与局所の障害が対照群とほぼ同程度であり、他に CPZ 投与に起因する異常のない量である 100 mg/kg と推定した。

本実験の遂行にあたり、組織標本の診断と校閲を賜った金沢大学医学部病理学第 2 講座太田五六教授に深甚なる感謝の意を表します。また、実験に協力をいただいた当研究所 中田吉孝、杉田優利、伊山照美、鷲塚康子、

Table 3 Organ weight in crab-eating monkeys

Exp. group	Sex	No.	Body weight	Brain	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen
								Left	Right	
Control (Saline)	M	1	5350	61	19	23	93	10.8	10.5	10.0
	M	3	3950	66	10	18	70	6.4	6.3	6.5
	F	15	2450	60	13	16	70	7.1	7.1	4.9
	F	16	3550	61	11	16	89	9.7	9.2	5.4
	Mean		3825	62	13	18	81	8.5	8.3	6.7
CPZ 100 mg/kg	M	2	4200	69	20	19	74	7.8	7.2	5.7
	M	4	3950	62	15	17	69	6.8	6.5	9.0
	F	17	3300	61	12	17	85	6.8	6.7	5.2
	F	18	2100	66	10	14	80	6.0	5.9	5.6
	Mean		3388	65	14	17	77	6.9	6.6	6.4
CPZ 200 mg/kg	M	5	3600	68	14	15	86	7.3	6.5	8.2
	M	7	5050	67	18	23	107	10.0	9.4	19.3
	F	19	3150	65	11	21	76	10.1	9.8	10.7
	F	20	2750	51	10	15	85	6.9	7.2	6.6
	Mean		3638	63	13	19	89	8.6	8.2	11.2
CPZ 400 mg/kg	M	9	3900	59	13	19	75	9.1	8.8	6.0
	M	11	4650	65	21	20	94	9.8	9.5	9.0
	F	21	2400	59	9	15	81	7.6	8.1	5.6
	F	22	2450	58	8	11	67	6.3	6.2	3.3
	Mean		3350	60	13	16	79	8.2	8.2	6.0

Fig. 4 Organ body weight ratio in crab-eating monkeys injected intramuscularly with CPZ for 1 month



injected intramuscularly with CPZ for 1 month (g)

Thymus	Thyroids	Adrenals	Submaxillary glands	Pancreas	Testis		Ovaries
					Left	Right	
2.8	0.83	0.96	2.8	7.9	22.4	22.0	
3.0	0.29	0.56	2.8	5.3	9.3	10.2	
—	0.44	0.58	1.7	5.0			0.51
0.9	0.77	0.58	3.3	5.9			0.41
2.2	0.58	0.67	2.7	6.0	15.9	16.1	0.46
0.9	0.30	0.51	3.1	5.0	10.4	11.0	
3.8	0.55	0.59	3.3	6.5	5.2	5.2	
1.1	0.43	0.70	1.7	6.2			0.30
2.7	0.34	0.68	2.0	5.2			0.36
2.1	0.41	0.62	2.5	5.7	7.8	8.1	0.33
0.5	0.41	0.44	1.5	5.3	13.8	14.0	
1.2	0.59	0.64	2.2	6.1	27.4	29.7	
1.5	0.54	0.79	1.2	5.4			0.46
1.6	0.44	0.53	2.3	3.9			0.36
1.2	0.50	0.60	1.8	5.2	20.6	21.9	0.41
0.6	0.46	0.54	1.6	5.1	6.5	6.7	
0.6	0.45	0.67	2.3	7.5	15.6	15.5	
0.7	0.42	0.69	1.8	3.6			0.31
1.0	0.22	0.54	1.6	3.3			0.31
0.7	0.39	0.61	1.8	4.9	11.1	11.1	0.31

Table 4 Histological observation in crab-eating monkeys treated intramuscularly with CPZ for 1 month

	Monkey No. Sex	Control (Saline)				CPZ 100 mg/kg				CPZ 200 mg/kg				CPZ 400 mg/kg			
		1	3	15	16	2	4	17	18	5	7	19	20	9	11	21	22
Lung : Bronchopneumonia		—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
Liver : Cell infiltration of the Glisson's capsule		—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Localized proliferation of the bile duct		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
Cyst		—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Parasitic granulation in parenchyma		—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Kidney : Hyaline droplet degeneration of the proximal tubular epithelium		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
Spleen : Granuloma?		—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—
Thymus: Decrease of the cortical lymphocytes		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
Mesenteric lymph nodes: Atrophy of the lymphatic nodule		—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
Large intestine: Parasitic granulations in the submucosa		—	—	—	—	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Muscle of injected area: Hemorrhage		—	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Edema and cell infiltration of the connective tissue		+	—	—	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Degeneration and necrosis of the muscle		+	—	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fibrosis		—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+

No significant changes were seen in brain, hypophysis, pancreas, thyroids, adrenals, testis, ovaries, salivary glands, stomach, small intestine, urinary bladder and bone marrow

Photo. 1 Injection site of the muscle from a male crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 400 mg/kg/day for one month (No. 9). Areas of dark-red discoloration are noted.

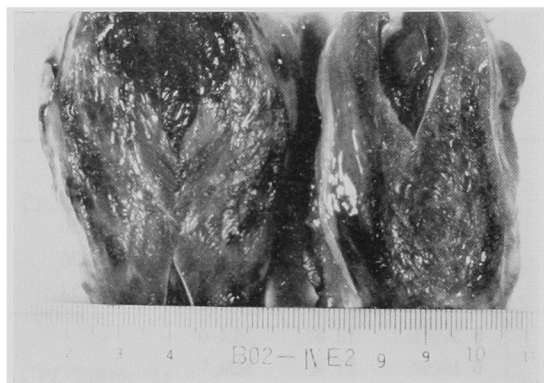


Photo. 2 Injection site of the muscle from a male crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 100 mg/kg/day for one month (No. 4). No significant changes in the muscle are seen.



Photo. 3 The large intestine from a female crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 200 mg/kg/day for one month (No. 20). Many pinhead-sized nodules are observed on the mucosal surface. These nodules are found to contain parasites, *Oesophagostomum* sp., as shown on a white paper.



Photo. 4 The liver from a female crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 100 mg/kg/day for one month (No. 17). Small cysts are present on the edge of the liver lobe.

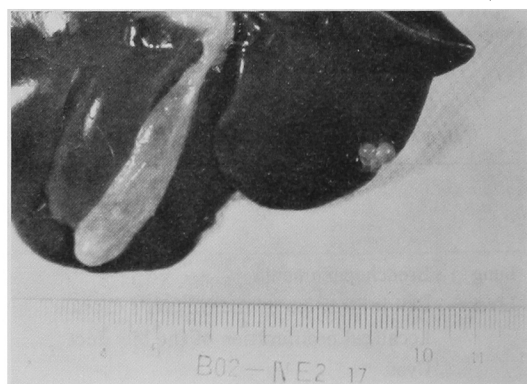


Photo. 5 The spleen from a male crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 200 mg/kg/day for one month (No. 7). Soybean-sized nodules are seen to protrude from the surface of the spleen.

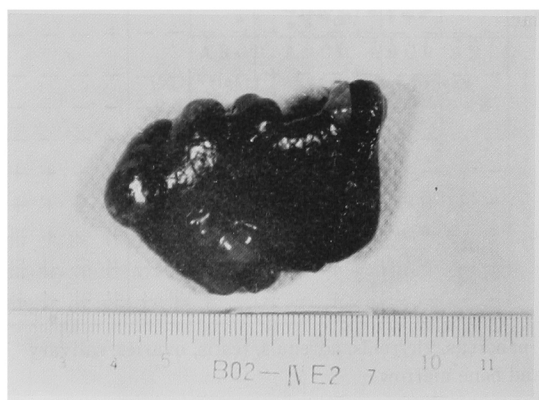




Photo. 6 Injection site of the muscle from a female crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 400 mg/kg/day for one month (No. 22). Marked hemorrhage, edema, cell infiltration and loss of muscle bundle are noted. $\times 170$ H. E. staining

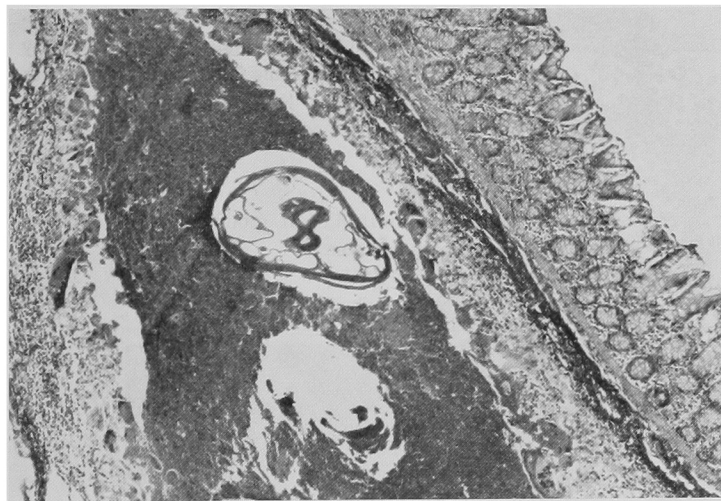


Photo. 7 The large intestine from a female crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 200mg/kg/day for one month (No. 20). Parasitic granulation tissue is observed in the submucous tissue which surrounds both a body of parasite and necrotic dark zone. $\times 170$ H.E. staining

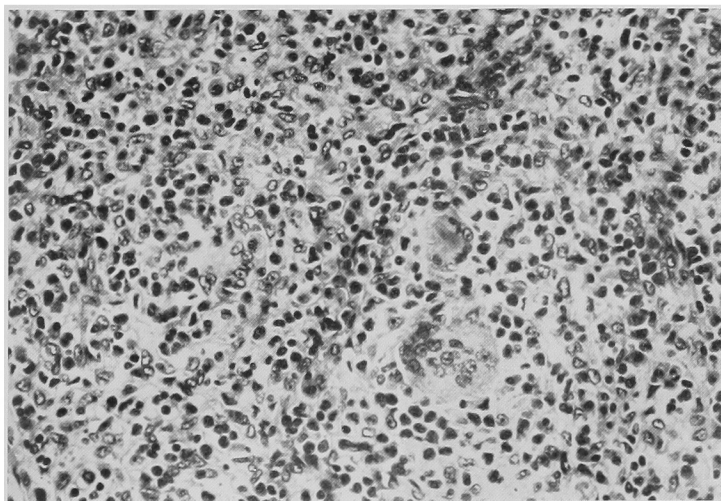


Photo. 8 The soybean-sized nodule in the spleen from a male crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 200mg/kg/day for one month (No. 7). Proliferation of reticulum cells and marked eosinophilic leukocyte infiltration with foreign giant cells are observed. $\times 850$ H. E. staining

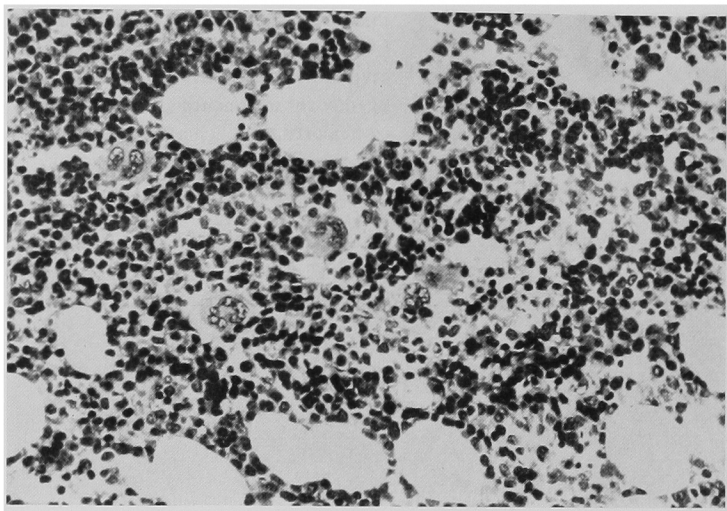


Photo. 9 The bone marrow from a female crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 400 mg/kg/day for one month (No. 22). No significant changes are seen. $\times 850$ H.E. staining

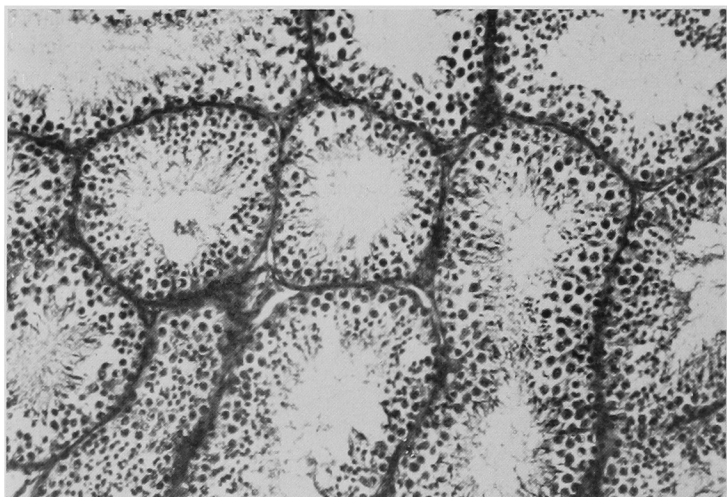


Photo. 10 The testis from a male crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 400 mg/kg/day for one month (No. 9). No significant changes are seen. $\times 420$ H. E. staining

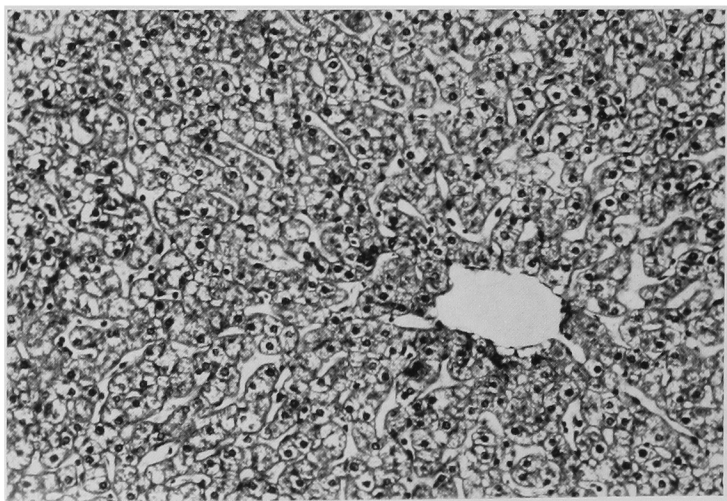


Photo. 11 The liver from a female crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 400 mg/kg/day for one month (No. 22). No significant changes are noted. $\times 420$ H.E. staining

Photo. 12 The kidney from a female crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 400 mg/kg/day for one month (No. 21). No significant changes are observed. $\times 850$ H. E. staining

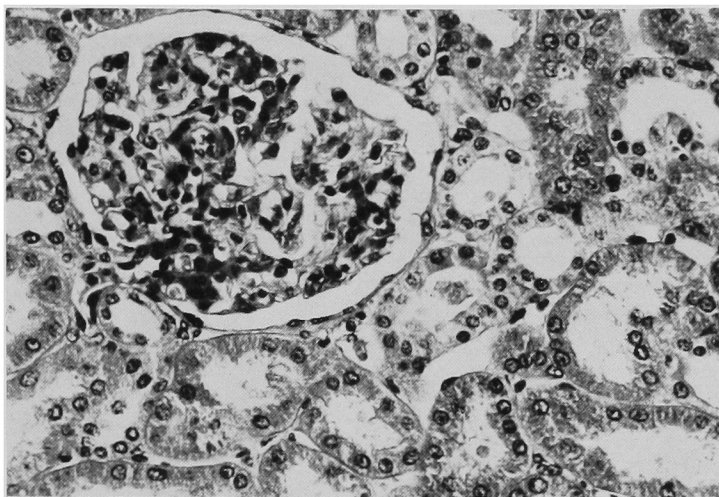


Photo. 13 Electronmicrography of the liver cell from a male crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 400 mg/kg/day for one month (No. 11). No significant changes are observed. $\times 14000$
Prefix: glutaraldehyde Postfix: Os Double stain: Ur+Pb

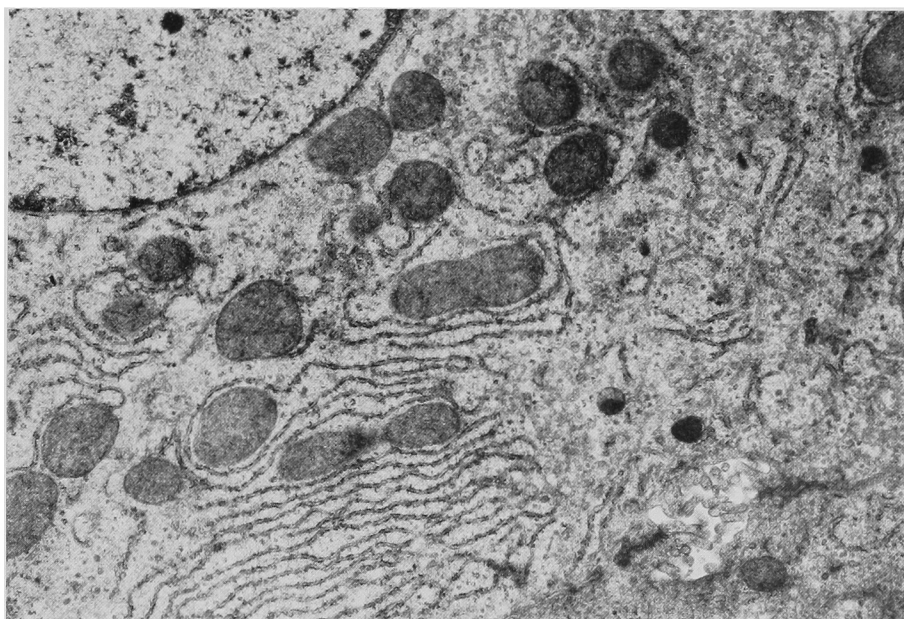
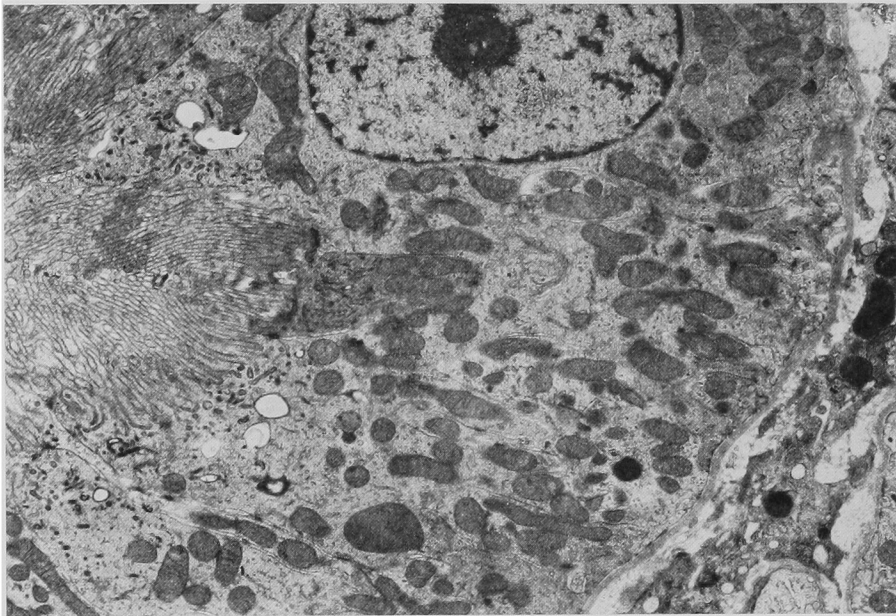


Photo. 14 Electronmicrography of the proximal tubular epithelial cell from a male crab-eating monkey given intramuscularly CPZ at 200 mg/kg/day for one month (No. 5). No significant change are observed. $\times 7600$
Prefix: glutaraldehyde Postfix: Os Double stain: Ur+Pb



古川裕美, 本田清美の各氏に感謝致します。

文 献

- 1) 米田豊昭, 柴田哲夫, 正谷博之, 佐藤 盛, 河村泰仁, 岩崎信一, 永井章夫, 滝本陽子, 長沢峰子, 高井 明: Cefoperazone(T-1551)の毒性試験 (第2報) ラット腹腔内投与亜急性, 慢性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-6) : 189~219, 1980
- 2) 米田豊昭, 正谷博之, 河村泰仁, 柴田哲夫, 佐藤盛, 岩崎信一, 長沢峰子, 滝本陽子, 高井 明: Cefoperazone(T-1551)の毒性試験 (第3報) —ビ—グル犬35日間静脈内投与亜急性毒性試験—。Chemotherapy 28 (S-6) : 220~251, 1980
- 3) JAHN, V. W. & D. LORENZ: Die phenolsulfonphthalein-bestimmung in plasma von beaglehunden als nierenfunktionsprobe. Arzneim.-Forsch. 22 (10) : 1670~1680, 1972
- 4) 中村昌三, 米田豊昭, 高井 明: Cefoperazoneの局所障害性試験。Jap. J. Antibiotics 投稿中

TOXICITY TESTS OF CEFOPERAZONE (T-1551) (IV):
Subacute Toxicity Test in Crab-eating Monkeys with the Intramuscular
Administration for One Month

TOYOAKI YONEDA, HIROYUKI MASATANI, YASUHIITO KAWAMURA,
AKIO NAGAI, TETSUO SHIBATA, SHIGERU SATO,
SHINICHI IWASAKI, YOKO TAKIMOTO, MINEKO NAGASAWA
and AKIRA TAKAI

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

The subacute toxicity test of cefoperazone (CPZ, T-1551), a new cephalosporin antibiotic, was carried out in 16 crab-eating monkeys. CPZ was given im to each group (2 male and 2 female monkeys) at dose level of 100 mg/kg/day, 200 mg/kg/day and 400 mg/kg/day, respectively for one month. As a control, physiological saline was given im to 2 male and 2 female monkeys for one month. The following results were obtained.

1) Signs of pain were observed immediately after injection of CPZ during all the experimental period in all of monkeys given CPZ at 400 mg/kg/day and in a part of monkeys given CPZ at 200 mg/kg/day. In addition, induration of injection site was recognized during the period from the 2nd week to the final week in monkeys of the same groups.

2) In monkeys received high doses of CPZ, hemorrhage, necrosis and inflammatory changes of the muscle of injection site were observed with the dose-relation, and in the same monkeys, number of leukocyte increased in association with the above changes. In monkeys given CPZ at 100 mg/kg/day, changes of the muscle of injection site were the same degree as those of control, macroscopically and histologically.

3) In growth curves, urinary test, hematological examination, histological observation and electronmicroscopic observation of the liver and the kidney, there were no significant changes except the changes of the muscle of injection site.

4) Based on the fact that no significant changes of the muscle of injection site were found in monkeys given CPZ at 100 mg/kg/day, the maximum safety dose of CPZ was thought to be 100 mg/kg/day.