

Cefotetan (YM09330) のラットにおける腎毒性試験

今村和憲・塚 俊治・吉田俊夫・鈴木 弘・塩原有一
山之内製薬株式会社開発研究所

要 旨

Cefotetan(CTT, YM09330)を雌ラットに薬物単独またはfurosemide(Fur)と併用して1回投与した際の腎毒性をCefazolin, CephaloridineおよびCephalothinと比較検討した。各抗生物質は600, 1,200, 2,400mg/kg (Cephaloridineのみ2,400mg/kgを除く)の用量で静脈内投与を行い、Furは67 mg/kgの用量で皮下投与した。

1) Cefotetan単独投与例ではCephalothinと同様に2,400mg/kgで腎毒性を示唆する機能的あるいは病理組織学的変化を認めなかった。一方Cefazolinでは2,400mg/kgの1例で軽度の近位尿管上皮の壊死、Cephaloridineでは600mg/kg以上で用量依存性に近位尿管上皮の壊死および蛋白尿、1,200mg/kgでBUNおよび血清クレアチニンの軽度上昇がみられた。

2) Fur併用によりCefotetan投与例ではCefazolinと同様に600mg/kg以上で蛋白尿を認めた。Cephalothinでは1,200mg/kg以上で蛋白尿、2,400mg/kgでBUNおよび血清クレアチニンの軽度上昇を認めた。Cephaloridineでは600mg/kg以上で用量依存性に近位尿管上皮の壊死および蛋白尿、1,200mg/kgでBUNおよび血清クレアチニンの著明な上昇がみられた。

3) 以上の成績を総合すると、ラットにおけるCefotetanの腎毒性はCefazolinおよびCephalothinと同程度のきわめて弱いものであった。さらにFur併用時においてもCefazolin, CephalothinおよびCephaloridineと同程度の蛋白尿の増加を認めた以外、腎毒性の増強は観察されなかった。

結 言

Cefotetan(CTT, YM09330)は山之内製薬中央研究所で開発されたCephem(Cephamicin)系抗生物質で β -lactamaseに対して強い抵抗性を示し、従来のCephem系抗生物質に比しIndole陽性*Proteus*, *Citrobacter*等のグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有することが知られている^{1,2)}。

一般にCephem系抗生物質は比較的副作用が少なく、広い抗菌スペクトラムを有する抗生物質として広く臨床に応用されているが、その大半の薬物は未変化体のまま腎臓に高濃度に分布し、近位尿管上皮の壊死を主体とする腎障害を起こすことが実験動物および臨床において知られている³⁻¹⁰⁾。また近年Cephaloridine(以下CER)およびCephalothin(以下CET)をfurosemide(以下Fur)等のループ利尿薬と併用することにより腎毒性が一層増悪されることが報告されており^{11,12)}、Cephem系抗生物質の開発における腎毒性の検討においては、薬物単独作用のみならずFur等の利尿薬との併用作用も重要な課題の一つとなっている。

今回はCTTを雌ラットに単独投与した際の腎毒性およびFurと併用した際の腎毒性について、CER, CETおよびCefazolin(以下CEZ)と比較検討したので、その成績を報告する。

なお本試験は1979年3月～6月に行ったものである。

実験材料および方法

1. 実験動物および飼育条件

試験には11週令のSPRAGUE-DAWLEY系雌ラット(体重210～300g)を用いた。動物は9週令で日本チャールス・リバー(株)より購入し、温度 $24 \pm 3^\circ\text{C}$ に空調され、午前8時より12時間照明された飼育室内で健康状態の確認および馴化のために2週間予備飼育を行った後、試験に供した。予備飼育期間中は、固型飼料(CE-7, 日本クレア(株))および飲料水(上水道水)を自由に摂取させた。

2. 被験物質

CTTは当社開発研究所より提供された凍結乾燥品(Lot No. L1F)を使用した。対照薬としてはCEZ(Cefamezin注射用[®], 藤沢薬品工業(株), Lot No. ZA 3385), CER(Keflodin[®], 塩野義製薬(株), Lot No. KD 8517)およびCET(Keflin[®], 塩野義製薬(株), Lot No. KF 8102)を用いた。

利尿薬にはFur(Lasix注[®], 日本ヘキスト(株), Lot No. 35U052)を使用した。

3. 投与量設定の根拠および投与方法

CTTは急性毒性試験の成績¹³⁾および被験物質の物性を参考として、LD₅₀値の約1/3量である2,400mg/kgを最高投与量と設定し、以下1,200mg/kgおよび600mg/kgの計3投与量について試験を行った。なおCTT臨床投与量は20~40mg/kg/dayと考えられるので、これにくらべて今回の投与量は2,400mg/kgで60~120倍、最低投与量の600mg/kgでも15~30倍に相当する。

対照薬の投与量はCTTに準じて2,400, 1,200および600mg/kgとした。ただしCERについてはラットのLD₅₀値が1,400mg/kgと報告されており¹⁴⁾、また500mg/kg前後の投与量でも比較的強い腎毒性が認められていることから^{11,12)}、2,400mg/kgを除いた1,200および

600mg/kgの2投与量について試験を行った。Furの投与量は予備試験の成績より67mg/kgとした。

CTTおよび各対照薬は生理食塩液に用時溶解し、尾静脈より1.2ml/minの注射速度で1回投与を行った。Furは生理食塩液に6.7mg/mlの濃度に用時調製し各抗生物質の投与と同時に背部皮下に1回投与を行った。各投与群の動物数、投与量および投与液量はTable 1に示した。

4. 実験方法

実験期間中各例について一般症状の観察を行い、投与直前および剖検直前には体重測定を行った。

採尿は絶水絶食下に、投与直後より6時間、投与後6時間目より18時間の2回に分けて行い、それぞれの尿につ

Table 1 Experimental design

Group	N	Intravenous injection		Subcutaneous injection	
		Drugs	Dose (mg/kg)	Drugs	Dose (mg/kg)
1	11	Saline	—	Saline	—
2	6	CTT	600	Saline	—
3	6	CTT	1,200	Saline	—
4	6	CTT	2,400	Saline	—
5	6	CEZ	600	Saline	—
6	6	CEZ	1,200	Saline	—
7	6	CEZ	2,400	Saline	—
8	6	CER	600	Saline	—
9	6	CER	1,200	Saline	—
10	6	CET	600	Saline	—
11	6	CET	1,200	Saline	—
12	6	CET	2,400	Saline	—
13	6	Saline	—	Fur	67
14	6	CTT	600	Fur	67
15	6	CTT	1,200	Fur	67
16	6	CTT	2,400	Fur	67
17	6	CEZ	600	Fur	67
18	6	CEZ	1,200	Fur	67
19	6	CEZ	2,400	Fur	67
20	6	CER	600	Fur	67
21	6	CER	1,200	Fur	67
22	6	CET	600	Fur	67
23	6	CET	1,200	Fur	67
24	6	CET	2,400	Fur	67

Each drug was injected in volume of 10 ml/kg

CTT: Cefotetan

CEZ: Cefazolin

CER: Cephaloridine

CET: Cephalothin

Fur: Furosemide

N: Number of rats

いて尿検査を実施した。なお2回目の採尿直前には20ml/kgの用量で上水道水の負荷(P.O.)を行った。2回目の採尿終了後、ただちにエーテル麻酔下に腹部大静脈より採血を行い、血清を分離し血清生化学検査に供した。採血後動物は放血致死せしめ腎臓および腹部臓器の肉眼的観察を行い、速やかに腎重量を測定した。腎臓の一部は10%中性ホルマリン液に固定し常法にしたがってパラフィン切片を作製、H-E染色を施し病理組織学的検査に供した。近位尿細管上皮の障害は、その程度に応じて0~4に分類した。

諸成績の平均値の群間比較はStudent's t検定により行った。この際薬物単独投与群は生理食塩液投与群(対照)に対して、Fur併用群はFur単独投与群に対して比較を行った。

1) 血清生化学検査

BUN(Urease-indophenol法, 日立自動分析機 Model 706D使用), クレアチニン(JAFFEの法, 日立自動分析機 Model 400使用)。

2) 尿検査

pH, 蛋白, 糖, 潜血(Uriflet[®], 山之内製薬株)尿量, 浸透圧(Advanced Osmometer Model 3D使用), Na⁺, K⁺(炎光光度法, 日立 Model 205D使用)。

実験結果

1. 一般症状

すべての投与群に異常を認めなかった。

2. 血清生化学検査(Table 2)

薬物単独投与例では, CER 1,200mg/kgでBUNおよびクレアチニンの軽度上昇を認めた。CTT, CEZおよびCETの各群には薬物投与に関連した異常はみられなかった。

一方Fur併用例ではCER 1,200mg/kgでBUNおよびクレアチニンが薬物単独投与時に比して, さらに顕著に上昇したほか, CETでも2,400mg/kgでBUNおよびクレアチニンの軽度な上昇が認められた。CTTおよびCEZの各群にはFur併用による影響はみられなかった。

3. 尿検査(Table 3, 4)

薬物単独投与例ではCER投与群で用量依存性に蛋白陽性(+~++)が認められ, 1,200mg/kgの1例では糖も高度陽性(卅)を示した。CTTおよびCETでは2,400mg/kgで投与後6時間までの尿に高度潜血陽性(卅~卍)が散見され, CET 2,400mg/kgの1例は投与後6~24時間尿で蛋白の軽度陽性(+)を示した。CEZ投与群には異常は認められなかった。

Fur併用例では, Fur単独投与群においても半数に蛋

Table 2 Biochemical findings in female rats following a single administration of CTT alone and in combination with furosemide

i.v. Treatment	s.c. Treatment					
	Saline			Furosemide 67 mg/kg		
	N	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	N	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
Saline	11	18 ± 0.5	1.3 ± 0.05	6	32 ± 3.7	1.6 ± 0.05
CTT 600 mg/kg	6	20 ± 1.0	1.1 ± 0.05*	6	32 ± 1.6	1.6 ± 0.02
CTT 1,200 mg/kg	6	18 ± 0.2	1.1 ± 0.02**	6	46 ± 4.7#	1.7 ± 0.07
CTT 2,400 mg/kg	6	22 ± 1.8	1.1 ± 0.05*	6	36 ± 3.3	1.6 ± 0.03
CEZ 600 mg/kg	6	20 ± 1.1	1.2 ± 0.04	6	36 ± 3.2	1.6 ± 0.05
CEZ 1,200 mg/kg	6	20 ± 0.7*	1.1 ± 0.02**	6	36 ± 1.3	1.7 ± 0.06
CEZ 2,400 mg/kg	6	20 ± 0.7*	1.3 ± 0.08	6	34 ± 1.8	1.6 ± 0.04
CER 600 mg/kg	6	22 ± 1.4*	1.2 ± 0.03	6	36 ± 4.1	1.9 ± 0.17
CER 1,200 mg/kg	6	28 ± 2.6*	1.9 ± 0.15**	6	76 ± 8.1##	3.1 ± 0.24##
CET 600 mg/kg	6	20 ± 1.1	1.2 ± 0.04	6	38 ± 2.8	1.7 ± 0.07
CET 1,200 mg/kg	6	20 ± 0.8	1.2 ± 0.03	6	43 ± 3.5	1.7 ± 0.04
CET 2,400 mg/kg	6	19 ± 0.6	1.2 ± 0.05	6	47 ± 1.7##	1.9 ± 0.05##

Each value represents the mean ± S.E.

*, **: Significantly different from saline-saline group, *P<0.05, **P<0.01

#, ##: Significantly different from furosemide-saline group, #P<0.05, ##P<0.01

Table 3 Urinalysis in female rats following a single administration of CTT

Group	N	0 ~ 6 hr urine						6 ~ 24 hr urine																						
		pH		Protein		Glucose		Occult blood		pH		Protein		Glucose		Occult blood														
		6	7	8	-	±	+	++	+++	-	+	++	+++	6	7	8	-	±	+	++	+++									
Saline	11	0	11	0	10	1	0	0	0	11	0	0	0	0	2	9	0	11	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0		
CTT 600 mg/kg	6	0	6	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
CTT 1,200 mg/kg	6	3	2	1	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	1	5	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
CTT 2,400 mg/kg	6	1	5	0	2	4	0	0	0	6	0	0	1	1	0	6	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
CEZ 600 mg/kg	6	0	6	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	5	1	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
CEZ 1,200 mg/kg	6	3	3	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0	1	5	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
CEZ 2,400 mg/kg	6	0	6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	1	5	0	4	2	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
CER 600 mg/kg	6	2	3	1	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	1	5	0	3	2	1	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
CER 1,200 mg/kg	6	1	4	1	0	2	1	3	0	5	0	1	0	0	1	5	0	0	2	0	4	0	5	0	0	1	6	0	0	0
CET 600 mg/kg	6	2	4	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
CET 1,200 mg/kg	6	4	2	0	1	5	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
CET 2,400 mg/kg	6	0	6	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0	2	4	0	2	3	1	0	6	0	0	0	6	0	0	0	

Table 4 Urinalysis in female rats following a single administration of CTT in combination with furosemide

Group	N	0 ~ 6 hr urine						6 ~ 24 hr urine																							
		pH		Protein		Glucose		Occult blood		pH		Protein		Glucose		Occult blood															
		6	7	-	±	+	++	+++	-	+	++	+++	6	7	-	±	+	++	+++												
Fur	6	2	4	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
Fur + CTT 600 mg/kg	6	3	3	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	2	4	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
Fur + CTT 1,200 mg/kg	6	5	1	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	2	4	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
Fur + CTT 2,400 mg/kg	6	6	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	4	0	1	1	0	6	0	0	0	5	1	5	1	0	0	5	0	0	1
Fur + CEZ 600 mg/kg	6	4	2	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	5	1	0	6	0	0	6	0	0	0	
Fur + CEZ 1,200 mg/kg	6	5	1	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	5	1	0	6	0	0	6	0	0	0	
Fur + CEZ 2,400 mg/kg	6	5	1	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	
Fur + CER 600 mg/kg	6	0	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	2	1	2	1	6	0	0	6	0	0	0	
Fur + CER 1,200 mg/kg	6	1	5	0	2	2	0	0	6	0	0	0	5	0	1	0	0	6	0	0	0	6	2	0	1	3	2	1	0	3	
Fur + CER 2,400 mg/kg	6	1	5	6	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	1	5	0	5	1	0	6	0	0	0	
Fur + CET 600 mg/kg	6	3	3	5	0	0	0	1	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	3	3	0	6	0	0	6	0	0	0
Fur + CET 1,200 mg/kg	6	5	1	6	0	0	0	0	6	0	0	0	2	1	0	1	0	6	0	0	1	5	0	6	0	0	6	0	0	0	
Fur + CET 2,400 mg/kg	6	5	1	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	2	1	0	1	2	6	0	0	1	5	0	6	0	0	5	0	0	1

* Fur: Furosemide 67 mg/kg (s.c.)

Table 5 Kidney weights in female rats following a single administration of CTT alone and in combination with furosemide

i.v. Treatment	s.c. Treatment					
	Saline			Furosemide 67 mg/kg		
	N	Absolute (g)	Relative (g%)	N	Absolute (g)	Relative (g%)
Saline	11	1.55 ± 0.02	0.71 ± 0.01	6	1.68 ± 0.08	0.75 ± 0.01
CTT 600 mg/kg	6	1.66 ± 0.05*	0.73 ± 0.02	6	1.74 ± 0.07	0.81 ± 0.03
CTT 1,200 mg/kg	6	1.62 ± 0.03	0.74 ± 0.02	6	1.74 ± 0.08	0.83 ± 0.03
CTT 2,400 mg/kg	6	1.70 ± 0.04**	0.71 ± 0.01	6	1.69 ± 0.05	0.80 ± 0.00##
CEZ 600 mg/kg	6	1.60 ± 0.04	0.70 ± 0.02	6	1.70 ± 0.06	0.78 ± 0.02
CEZ 1,200 mg/kg	6	1.67 ± 0.04**	0.73 ± 0.02	6	1.61 ± 0.05	0.76 ± 0.02
CEZ 2,400 mg/kg	6	1.75 ± 0.07*	0.76 ± 0.03	6	1.83 ± 0.07	0.82 ± 0.02#
CER 600 mg/kg	6	1.84 ± 0.10*	0.81 ± 0.03**	6	1.84 ± 0.07	0.82 ± 0.02#
CER 1,200 mg/kg	6	1.93 ± 0.07**	0.84 ± 0.02**	6	1.93 ± 0.06#	0.91 ± 0.02##
CET 600 mg/kg	6	1.70 ± 0.08	0.75 ± 0.02	6	1.66 ± 0.06	0.82 ± 0.03#
CET 1,200 mg/kg	6	1.65 ± 0.03*	0.70 ± 0.02	6	1.78 ± 0.05	0.85 ± 0.02##
CET 2,400 mg/kg	6	1.67 ± 0.04*	0.74 ± 0.02	6	1.74 ± 0.08	0.81 ± 0.02

Each value represents the mean ± S.E.

*, **: Significantly different from saline-saline group, *P<0.05, **P<0.01

#, ##: Significantly different from furosemide-saline group, #P<0.05, ##P<0.01

Table 6 Histopathological findings in the kidney of female rats following a single administration of CTT alone and in combination with furosemide

i.v. Treatment	s.c. Treatment											
	Saline					Furosemide 67 mg/kg						
	N	Grade*					N	Grade*				
0		1	2	3	4	0		1	2	3	4	
Saline	11	11	0	0	0	0	6	5	1	0	0	0
CTT 600 mg/kg	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0
CTT 1,200 mg/kg	6	6	0	0	0	0	6	5	1	0	0	0
CTT 2,400 mg/kg	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0
CEZ 600 mg/kg	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0
CEZ 1,200 mg/kg	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0
CEZ 2,400 mg/kg	6	5	0	1	0	0	6	6	0	0	0	0
CER 600 mg/kg	6	1	1	4	0	0	6	1	1	3	1	0
CER 1,200 mg/kg	6	0	0	0	1	5	6	0	0	0	5	1
CET 600 mg/kg	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0
CET 1,200 mg/kg	6	6	0	0	0	0	6	6	0	0	0	0
CET 2,400 mg/kg	6	6	0	0	0	0	6	5	1	0	0	0

* Grade; 0: Normal

1: Degeneration of the proximal tubular epithelium without necrosis

2: Microfocal necrosis of the proximal tubular epithelium

3: Necrosis of $\leq 25\%$ of the proximal tubular epithelium

4: Necrosis of $>25\%$ of the proximal tubular epithelium

白の軽度陽性(+)がみられたが、CTT および各対照薬ではほとんどの群で用量依存的に蛋白の中等度(++)以上の陽性を観察した。これらの蛋白陽性はほとんど投与後6~24時間尿にみられたが、CER 1,200mg/kg では投与後6時間までの尿においても軽度~中等度の陽性(+~++)が認められた。蛋白尿の他には、CER 1,200mg/kg で糖の中等度~高度陽性(++~+++)が4例みられ、CTT 2,400mg/kg, CET 2,400mg/kg および CER 1,200mg/kg では潜血陽性例(+~+++)を散見した。尿量、浸透圧および電解質排泄量には腎毒性上意味があると考えられる変化は認められなかった。

4. 剖検所見

CER 1,200mg/kg で Fur の併用に関係なく腎皮質の乏血が観察されたが、その他の投与群には腎臓の肉眼的異常を認めなかった。

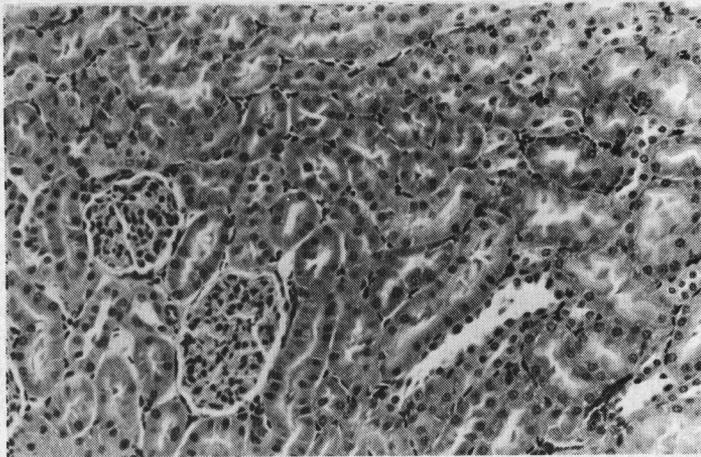
5. 腎重量 (Table 5)

薬物単独投与例では CER の全群で実重量および相対重量の増加を認めた。

Fur 併用例では CER 1,200mg/kg で実重量および相対重量の増加を認めた。

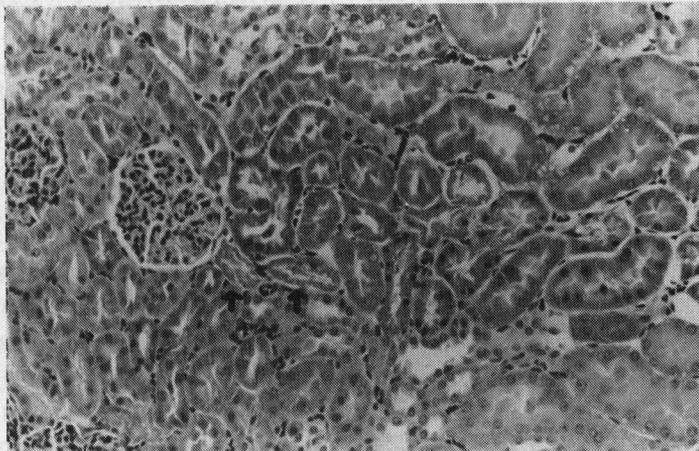
CTT, CEZ および CET の各群には Fur の併用に関係なく薬物投与による異常を認めなかった。

Photo. 1 The kidney from a rat given 2,400 mg/kg of CTT



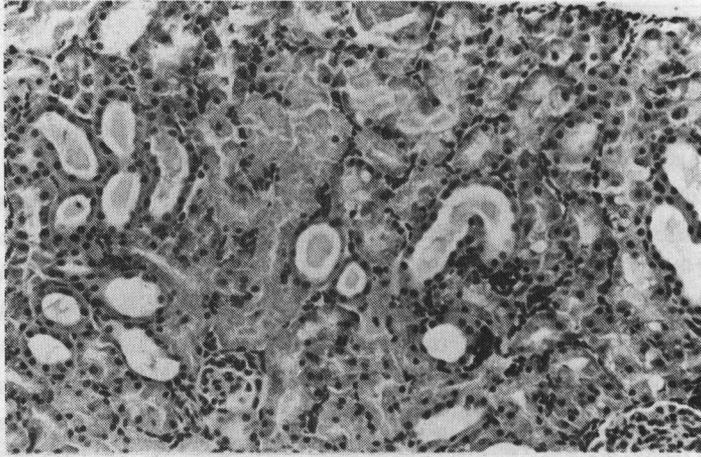
No significant changes are seen (H.E. stain)

Photo. 2 The kidney from a rat given 600 mg/kg of CER



Microfocal renal tubular necrosis are observed (arrow)
----- Grade 2 (H.E. stain)

Photo. 3 The kidney from a rat given 1,200 mg/kg of CER



Massive renal tubular necrosis are observed
----- Grade 4 (H.E. stain)

6. 病理組織学的検査 (Table 6, Photo. 1~3)

CER 投与群では用量依存性に近位尿細管上皮の巣状壊死が観察されたが、CER 単独投与群と Fur 併用投与群の間に明らかな差は認められなかった。その他には CEZ 2,400mg/kg 単独投与群の 1 例で近位尿細管上皮の壊死が限局性に観察された以外 CTT, CEZ および CET の各投与群に病理組織学的変化は認められなかった。

考 察

新しく開発された Cephem 系抗生物質である CTT の雌ラットにおける腎毒性を薬物単独投与および Fur 併用投与时で、CEZ, CER および CET と比較検討した。

薬物単独投与試験の結果、CTT は対照薬である CET と同様に 2,400mg/kg 以下の用量では腎毒性を示唆する機能的あるいは病理組織学的変化を示さなかった。CEZ では 2,400mg/kg の 1 例で軽度の近位尿細管上皮の壊死が観察された。これに対して CER では 600mg/kg の用量で腎重量の軽度増加、近位尿細管上皮の壊死、蛋白尿がみられ、1,200mg/kg の用量では BUN および血清クレアチニンの軽度上昇、蛋白尿、糖尿、腎重量の増加、近位尿細管上皮の比較的広範囲な壊死が認められた。

CER は主に家兎においてではあるが、CEZ, CET, Cephalexin, Cefuroxime, Cefamandole 等の Cephem 系抗生物質に比べ腎障害作用の強い薬物であることが知られており^{3-7,9,15,16}、SILVERBLATT 等⁸) は SPRAGUE-DAWLEY 系ラットにおいても CER, CEZ および CET を 4 週間連投すると、CER 投与例のみに近位尿細管の壊死を主体とする腎障害作用が認められたと報告している。著者の得

た成績は、以上の報告とよく一致しており、SD 系ラットにおける CTT の 1 回投与による腎障害作用は CET と同程度のきわめて弱いものと考えられる。

Cephem 系抗生物質による腎毒性の詳細な発現機序は明らかではないが能動輸送によって薬物が近位尿細管上皮細胞内に高濃度に蓄積されることによって、上皮細胞の障害が生じると考えられ、さらに CER の投与により比較的強い腎毒性が発現するのは Cephem 系抗生物質のなかで CER の尿細管上皮内での動態が特異的なためであると TUNE⁷⁾ は報告している。

ループ利尿薬の一つである Fur を併用することにより、CTT を投与したラットでは 600mg/kg 以上の用量で蛋白尿が認められたが、それ以外には腎の機能的あるいは病理組織学的な影響はみられなかった。対照薬である CEZ では CTT と同様に 600mg/kg 以上の用量で蛋白尿が認められ、CET では 1,200mg/kg 以上の用量で蛋白尿、2,400mg/kg の用量では BUN および血清クレアチニンの軽度上昇が認められた。また CER では 600mg/kg 以上の用量で蛋白尿、近位尿細管上皮の壊死、1,200mg/kg の用量では BUN および血清クレアチニンの明らかな上昇、糖尿、腎重量の増加、近位尿細管上皮の比較的広範囲な壊死が認められた。

LAWSON 等¹²⁾によれば、8~12 週令のラットに CER あるいは CET を glycerol および Fur と併用すると薬物単独投与に比較して BUN の著明な上昇、近位尿細管壊死の増悪を示し、DODDS 等¹³⁾はマウスに CER を Fur あるいはエタクリン酸と併用することにより薬物単独投与例に比べて蛋白尿、BUN および血清クレアチニンの上昇、

近尿細管壊死の増悪が認められたことを報告している。Furによる腎毒性増強作用の機序は明らかとなっていないが、Furの利尿作用あるいは plasma renin activityの上昇が関係していると考えられている^{11,12)}。今回の成績はこれらの文献の結果とよく一致し、CTTおよびCEZでは蛋白尿、CETでは蛋白尿、BUNおよび血清クレアチニンの上昇、CERでは蛋白尿、BUNおよび血清クレアチニンの上昇についておのおのFurによる増強作用が認められた。ただし本試験においてはCERによる病理組織学的障害には明らかな増強作用は認められなかった。

今回の成績を総合すると、ラットにおけるCTTの単回投与による腎毒性の強さはCER>>CEZ≒CTT≒CETのような位置づけとなり、さらにFur併用時の腎毒性の強さはCER>>CET≒CTT≒CEZという位置づけとなる。したがってCTTはCETおよびCEZとほぼ同程度の腎毒性のきわめて少ない薬物と考えられる。

文 献

- 1) YANO, K.; K. SUZAKI, M. SAITO, M. TODA, T. SAITO & S. MITSUHASHI : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of YM09330, a new cephamycin derivative. 11th International Congress of Chemotherapy and 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No. 564, 1979
- 2) TODA, M.; T. SAITO, K. YANO, K. SUZAKI, M. SAITO & S. MITSUHASHI : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of YM09330, a new cephamycin derivative. Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. vol. 1, pp. 280~281, 1980
- 3) APICELLA, M. A.; R. L. PERKINS & S. SASLAW : Cephaloridine treatment of bacterial infection. Am. J. Med. Sci. 251 : 266~276, 1966
- 4) PERKINS, R. L.; M. A. APICELLA, I. LEE, F. E. CUPPAGE & S. SASLAW : Cephaloridine and cephalothin : Comparative studies of potential nephrotoxicity. J. Lab. Clin. Med. 71 : 75~84, 1968
- 5) 青山卓夫, 鈴木直行, 山本美代子 : Cephaloridine および Cephalixin のウサギ腎臓に対する作用の比較研究。応用薬理 3 : 213~227, 1969
- 6) SILVERBLATT, F.; M. TURCK & R. BULGER : Nephrotoxicity due to cephaloridine : A light-and electron-microscopic study in rabbits. J. Infect. Dis. 122 : 33~44, 1970
- 7) BOYD, J. F.; B. T. BUTCHER & G. T. STEWART : The nephrotoxicity and histology of cephaloridine and its polymers in rats. Brit. J. Exp. Path. 52 : 503~516, 1971
- 8) SILVERBLATT, F.; W. O. HARRISON & M. TURCK : Nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics in experimental animals. J. Infect. Dis. 128(Suppl.) : S367~S372, 1973
- 9) 二木力夫, 柿本守夫, 宇佐美正義, 鈴木繁生, 高垣善男 : Ceftezole のウサギ腎臓に対する影響, とくに Cefazolin との比較検討を中心に。Chemotherapy 24 : 703~721, 1976
- 10) BARZA, M. : The nephrotoxicity of cephalosporins : An overview. J. Infect. Dis. 137(Suppl.) : S60~S73, 1978
- 11) DODDS, M. G. & R. D. FOORD : Enhancement by potent diuretics of renal tubular necrosis induced by cephaloridine. Brit. J. Pharmacol. 40 : 227~236, 1970
- 12) LAWSON, D. H.; R. F. MACADAM, H. SIRGH, H. GAVRAS, S. HARTS, D. TURNBULL & A. L. LINTON : Effect of furosemide on antibiotic-induced renal damage in rats. J. Infect. Dis. 126 : 593~600, 1972
- 13) 今村和憲, 鈴木 弘, 塩原有一 : Cefotetan (YM09330) のマウスおよびラットにおける急性毒性試験。Chemotherapy 30(S-1) : 208~212, 1982
- 14) ATKINSON, R. M.; J. P. CURRIE, B. DAVIS, D. A. H. PRATT, H. M. SHARPE & E. G. TOMICH : Acute toxicity of cephaloridine, an antibiotics derived from cephalosporin C. Toxicocol. Appl. Pharmacol. 8 : 398~406, 1966
- 15) 伊藤隆太, 川村弘徳 : Cefuroxime の安全性に関する検討, 第5報, ラット, ウサギ, ビーグル犬の腎毒性。Chemotherapy 27 : 209~244, 1979
- 16) 原田喜男, 岡本孝夫, 豊島久美子 : 腎毒性を指標にした Cefamandole の家兎における毒性試験。Chemotherapy 27 : 701~738, 1979
- 17) TUNE, B. M. : Relationship between the transport and toxicity of cephalosporins in the kidney. J. Infect. Dis. 132 : 189~194, 1975

NEPHROTOXICITY OF CEFOTETAN (YM09330) IN FEMALE RATS

KAZUNORI IMAMURA, TOSHIHARU SAKAI, TOSHIO YOSHIDA,
HIROSHI SUZUKI and YUICHI SHIOBARA

Institute of Research and Development, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

Nephrotoxicity of cefotetan (CTT, YM09330), a new cephem antibiotic, alone or in combination with furosemide, was studied in comparison with cefazolin, cephaloridine and cephalothin in female rats. Each group was dosed subcutaneously with vehicle (saline) or furosemide at a dose of 67 mg/kg. Immediately after subcutaneous injection, the rats were treated intravenously with cephaloridine at doses of 600 or 1,200 mg/kg, or the other cephem antibiotics at doses of 600, 1,200 or 2,400 mg/kg. Urine was collected during 0 ~ 6 hours and 6 ~ 24 hours after treatment. The rats were deprived of diet and water during urine collection. Each rat was sacrificed at 24 hours and the kidney was submitted for micropathological examination.

Nephrotoxicity was not elicited by the administration of cefotetan, cephalothin and cefazolin except that only one of the six rats treated with cefazolin at a dose of 2,400 mg/kg developed microfocal proximal tubular necrosis. On the other hand, a single dose of 600 mg/kg of cephaloridine produced proteinuria and various grades of focal proximal tubular necrosis, then mild elevations of BUN and serum creatinine were observed in rats receiving cephaloridine at a dose of 1,200 mg/kg. The nephrotoxicity of four cephem antibiotics was enhanced by coincidental administration of furosemide. In the case of cephaloridine and cephalothin, BUN and serum creatinine values were increased compared with rats receiving antibiotics alone, and proteinuria was observed in rats administered cephalothin in combination with furosemide whereas the administration of cefazolin or cefotetan in association with furosemide exhibited only proteinuria.

These data demonstrate that the order of nephrotoxic potential of the four cephem antibiotics is cephaloridine >> cefazolin \approx cephalothin \approx cefotetan.