

Cefotetan (YM09330) のウサギにおける静脈内投与腎毒性試験

松澤利明・吉田俊夫・堺 俊治・塩原有一
山之内製薬株式会社開発研究所

要 旨

Cefotetan (CTT, YM09330), Cefazolin (CEZ) および Cephalothin (CET) を NZW 雌ウサギに静脈内投与し腎毒性を検討した。投与量は600または1,200mg/kg で、1投与量当り6匹(対照は8匹)のウサギに1回投与し、臨床検査を実施し、投与3日後に屠殺し、病理検査を行った。

Cefotetan: 600および1,200mg/kgの両群に食欲不振が認められたが、死亡例はなかった。BUNおよびクレアチニンの上昇は認められなかった。尿蛋白は1,200mg/kg群の1匹にみられた。腎を肉眼的に観察すると1,200mg/kg群の1匹に灰白色結節、他の1匹に小さいcystが認められた。600mg/kg群の1匹に小さなcystが認められた。腎の組織学的な検査では、1,200mg/kgの1匹に認められた灰白色結節はnephroblastomaと診断された。600mg/kg群の1匹に腎皮質近位尿管上皮の壊死が認められた。

Cefazolin: 1,200mg/kgの1匹が投与後約6時間で死亡した。600および1,200mg/kgの両群で食欲不振がみられた。1,200mg/kg群では、BUNおよびクレアチニンの上昇が認められた。尿糖および尿蛋白は600および1,200mg/kg群の両群にみられた。腎の肉眼的所見では、1,200mg/kg群の全例が褪色し、大きくなっていった。また、小さいcystがみられるものもあった。600mg/kg群の3匹に微細な灰白色点が密在しているのがみられた。腎の組織学的な検査では、dose dependenceに皮質近位尿管上皮の壊死が認められた。

Cephalothin: 600および1,200mg/kg群に食欲不振がわずかに認められた。1,200mg/kg群の1匹に尿蛋白が認められた。血漿生化学的所見では異常が認められなかった。腎を肉眼的に観察すると、600mg/kg群の2匹が黄褐色化し、小さいcystが認められた。腎の組織学的検査では、薬物に関連する異常は認められなかった。

Cefotetanの投与群にみられた腎の組織学的異常所見はdose dependenceがないことから、本剤のウサギに対する腎毒性は、ほぼCETと同程度で、CEZよりも、かなり弱いものと考えられる。

序 文

Cefotetan(CTT, YM09330)は、山之内製薬株式会社にて開発されたCephamycin系抗生物質である。本剤は、従来のCephamycin系抗生物質に比し、indole陽性*Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*などのグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有すること、血中濃度の持続時間が長いことが特徴とされている¹⁻⁴⁾。

一般に、Cephem(CephalosporinおよびCephamycin)系抗生物質は、顕著な主作用に比して、副作用は軽度であるとされているが、その中には腎障害が他の副作用に比べ注目されている。したがって、腎障害を指標にした毒性面での検討は、これらの抗生物質を開発していく上で、重要な課題の一つである。

一方、ATKINSONら⁵⁾はCephaloridine(以下CERと略す)、渡辺ら⁶⁾はCefazolin(以下CEZと略す)の一般毒性および腎毒性試験に使用した動物の中で、ウサギがイヌやラットに比べて、感受性の高い動物種であると報告している。

そこで、今回は、短期間の試験で毒性の発現しやすい動物種として、ウサギを選び、Cephalothin(以下CETと略す)およびCEZを対照にして、CTTのウサギにおける腎毒性を検討した。

材料および方法

1. 使用動物および飼育条件

日本農産工業株式会社(横浜市)から雌性New Zealand Whiteウサギ(conventional)50匹を購入し、約

Table 1 Changes of food consumption of the rabbits after a single intravenous injection¹⁾

Test compounds	Dose (mg/kg)	No. of rabbit	Before	Days after administration		
				1	2	3
Control ²⁾		8	78 ± 6 ³⁾	70 ± 6	88 ± 9	86 ± 6
CTT	600	6	86 ± 7	68 ± 5	23 ± 7**	18 ± 5**
CTT	1,200	6	93 ± 16	80 ± 11	21 ± 6**	3 ± 1**
CEZ	600	6	72 ± 12	47 ± 10	8 ± 5**	8 ± 3**
CEZ	1,200	5 ⁴⁾	70 ± 18	52 ± 16	13 ± 8**	6 ± 3**
CET	600	6	81 ± 4	67 ± 6	48 ± 14**	62 ± 18
CET	1,200	6	76 ± 6	69 ± 7	26 ± 7**	66 ± 14

1) 10:30 ~ 17:00 food intake daily

2) Saline

3) Mean ± S.E., g.

4) One animal died at 6 hr after injection

** Significantly different, $p < 0.01$

Table 2 Plasma total protein, albumin, urea nitrogen and creatinine of rabbits after a single intravenous injection

Items	Test compounds	Dose (mg/kg)	No. of rabbit	Before	Days after administration		
					1	2	3
Total protein (g/dl)	Control ¹⁾		8	6.0 ± 0.2 ²⁾	5.6 ± 0.2	5.8 ± 0.1	6.1 ± 0.1
	CTT	600	6	6.0 ± 0.1	5.8 ± 0.1	6.1 ± 0.1	6.1 ± 0.1
	CTT	1,200	6	5.7 ± 0.2	6.1 ± 0.2	5.9 ± 0.2	6.5 ± 0.1*
	CEZ	600	6	6.2 ± 0.3	6.3 ± 0.3*	6.2 ± 0.1*	5.8 ± 0.1
	CEZ	1,200	5 ³⁾	5.7 ± 0.3	5.6 ± 0.3	5.6 ± 0.1	6.0 ± 0.2
	CET	600	6	5.9 ± 0.2	6.0 ± 0.3	5.8 ± 0.1	5.7 ± 0.1*
	CET	1,200	6	6.0 ± 0.3	5.7 ± 0.3	5.5 ± 0.1	5.9 ± 0.1
Albumin (g/dl)	Control		8	2.4 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.3 ± 0.0	2.4 ± 0.0
	CTT	600	6	2.4 ± 0.1	2.3 ± 0.0	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1
	CTT	1,200	6	2.2 ± 0.0*	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.4 ± 0.0
	CEZ	600	6	2.4 ± 0.0	2.5 ± 0.1*	2.4 ± 0.0	2.3 ± 0.0
	CEZ	1,200	5	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.1*	2.2 ± 0.1*
	CET	600	6	2.3 ± 0.1	2.4 ± 0.1	2.2 ± 0.0	2.2 ± 0.0**
	CET	1,200	6	2.3 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.1**	2.2 ± 0.1**
Urea nitrogen (mg/dl)	Control		8	22 ± 2	21 ± 2	20 ± 2	21 ± 2
	CTT	600	6	20 ± 1	17 ± 1	18 ± 1	20 ± 1
	CTT	1,200	6	20 ± 2	21 ± 3	23 ± 4	26 ± 5
	CEZ	600	6	24 ± 1	20 ± 1	24 ± 0	24 ± 1
	CEZ	1,200	5	23 ± 3	31 ± 7*	42 ± 8*	60 ± 12**
	CET	600	6	21 ± 1	18 ± 2	20 ± 2	18 ± 1
	CET	1,200	6	20 ± 1	22 ± 2	19 ± 1	21 ± 1
Creatinine (mg/dl)	Control		8	2.4 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.3 ± 0.1
	CTT	600	6	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.0	2.3 ± 0.1	2.4 ± 0.1
	CTT	1,200	6	2.4 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.1
	CEZ	600	6	2.4 ± 0.0	2.2 ± 0.9	2.6 ± 0.1	2.6 ± 0.1
	CEZ	1,200	5	2.4 ± 0.1	2.8 ± 0.3**	3.3 ± 0.5**	4.3 ± 0.8**
	CET	600	6	2.3 ± 0.2	2.1 ± 0.7	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1
	CET	1,200	6	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1

1) Saline

2) Mean ± S.E.

3) One animal died at 6 hr after injection

* Significantly different, $p < 0.05$ ** Significantly different, $p < 0.01$

2週間の飼育環境への馴化期間の後に、体重2.8~3.5kg、5カ月令のウサギを実験に使用した。これらの動物は室温 24 ± 2 ℃、人工照明7:00~19:30/日の動物室に、個別ケージに収容し、試験期間中は10:30~17:00の間に市販固型飼料(Lab-R[®], 日本農産工業株式会社)を自由に摂取させた。飲料水は自動給水装置により上水道水を自由摂取させた。

2. 試験物質および投与方法

抗生物質は、投与直前に局方生理食塩液(小林製薬工業株式会社, 東京)に溶解し、耳介静脈より1回投与した。投与量は600または1,200mg/kg、投与量は5ml/kgで投与直前の体重を基に算定した。1投与量当り、投与群は各6匹、対照群は8匹のウサギを用いた。対照群には等量の生理食塩液を投与した。

使用した抗生物質は、CTT(Lot N3F, 山之内製薬株式会社, 東京)と対照薬としてCET(塩野義製薬株式会社, 大阪)およびCEZ(藤沢薬品工業株式会社, 大阪)である。

3. 観察項目

1) 一般観察

臨床症状は投与前日から投与後3日まで観察した。体重および摂餌量は投与後3日まで毎日、測定した。途中死亡例は生前の臨床症状のみ記録した。

2) 血液生化学検査

ウサギの耳介静脈より、ヘパリン処理した試験管にとった全血を遠心分離し、血漿の尿素窒素(以下BUNと略す、Urease-indophenol法)、総蛋白質(Biuret法)、アルブミン(Bromocresol green法)およびクレアチニン(Jaffe法)を日立自動分析装置(株式会社日立製作所, 東京)にて測定した。

3) 尿検査

摂水、絶食の条件下で、17:00~9:00/日あるいは17:00~10:30/日の採尿時間に排尿された尿について、外観、尿量、浸透圧(Advanced osmometer, Advance Instrument Inc., Massachusetts, USA)、試験紙(Uriflet[®], 山之内製薬株式会社, 東京)によって、pH、グルコース、蛋白質、ケトン体、ビリルビンおよび潜血を検査した。

4) 病理検査

投与3日後に、Pentobarbital(ネブタール[®], 大日本製薬株式会社, 大阪)麻酔下で放血屠殺後、腎臓を肉眼的に検査し、重量を測定後、リン酸緩衝15%ホルマリン液に固定し、常法にしたがって、パラフィン包埋、薄切し、H-EおよびPAS染色を施し、鏡検した。その障害の程度に応じて0~4に分類した。

5) 統計手法

分散分析または、およびt-検定を行った。

結 果

1. 一般症状、体重および摂餌量

CEZ 1,200mg/kg群の1匹は投与後痙攣発作を起し、約6時間で死亡した。他の試験群には行動の異常および死亡例は認められなかった。

薬物投与に関連した体重の変化はみられなかった。投与後2日では全投与群の摂餌量の低下、投与後3日では、CTTおよびCEZ投与群の摂餌量に低い値が認められた(Table 1)。

2. 血漿生化学的所見

Table 2にBUN、クレアチニン、血漿蛋白およびアルブミンの値を示した。腎毒性と関連があると考えられる変化はCEZ 1,200mg/kg群のみに認められた。すなわち、BUNおよびクレアチニンが投与後1~3日にかけて軽度ながら明らかに上昇した。

3. 尿所見

尿検査の結果はTable 3-1~3-4に示した。

尿蛋白の中等度陽性(++)は下記の5匹に認められた。CTT 1,200mg/kg群の1匹、CEZ 1,200mg/kgの2匹、CEZ 600mg/kg群の1匹およびCET 1,200mg/kg群の1匹で投与後1、2および3日に連続して、尿蛋白の排泄されたものはなかった。これらの例のうち、CEZ 1,200mg/kg群の2匹は血漿尿素窒素およびクレアチニンの変化が最も強かった。この2匹は腎毒性との関連を否定しえない。この群の1匹は投与後3日に尿糖が軽度陽性(+)に認められた。

採尿時間中に尿の排泄されなかったものは、投与後1日では、CEZ 1,200mg/kgおよびCET 1,200mg/kgの両群に、それぞれ1匹、投与後2日ではCEZ 1,200mg/kg群の2匹、CEZ 600mg/kg群の1匹、CTT 1,200mg/kgおよび600mg/kg群の各1匹、CET 1,200mg/kg群の1匹に見られた。採尿時間を延長(90分)したところ、このうち6匹で排尿がみられた。遅れて排尿したウサギの尿量は必ずしも少なくないことから、採尿時間中に全く尿排泄をみなかったという所見は、そのまま尿を意味するとは考えられない。したがって、尿排泄のなかったものを除いて尿量の結果をみると(Table 3)、CTT 1,200mg/kgおよび600mg/kg群およびCEZ 600mg/kg群で投与後2日および3日の尿量は少なかった。このことは摂餌量の減少ともなう飲水量の減少による変化とも考えられる。

尿の浸透圧の異常所見が散見されたが、薬剤投与と関連すると思われる所見は認められなかった。CTT 600mg/kg群の1匹に投与前および投与後1~3日低張尿の排泄が認められた。

Table 3-1 Volume of urine, urinary osmolarity, pH, protein, glucose, ketones, bilirubin and occult blood of the rabbits prior to a single intravenous injection

Test compounds	Control	CTT	CTT	CEZ	CEZ	CET	CET
Dose (mg/kg)	0	600	1,200	600	1,200	600	1,200
No. of rabbit	8	6	6	6	6	6	6
Appearance							
Normal	8	6	6	6	6	6	6
Abnormal	0	0	0	0	0	0	0
Volume (ml)	178 ± 35 ¹⁾	222 ± 35	278 ± 61	188 ± 41	156 ± 50	255 ± 44	222 ± 57
Osmolarity (mOsm/kg)	571 ± 71	497 ± 63	517 ± 140	575 ± 119	404 ± 60	361 ± 48	464 ± 66
pH							
5							
6							
7							
8							1
9	8	6	6	6	6	6	5
Protein							
-	7	6	4	5	6	6	6
±	1		1	1			
+			1				
++							
+++							
Glucose							
-	8	6	6	6	6	6	6
±							
+							
++							
+++							
Ketones							
-	8	6	6	6	6	6	6
+							
++							
+++							
++++							
Bilirubin							
-	8	6	6	6	6	6	6
+							
++							
+++							
++++							
Occult blood							
-	8	6	6	6	6	6	6
+							
++							
+++							
++++							

1) Mean ± S.E.

4. 病理所見

剖検所見：CTT 1,200mg/kg 群の1匹で、腎被膜下に小豆大の灰白色結節が1個みられた。また、乳頭部の滯血あるいは、小さいcystが両腎に数個ずつみられるものが各1匹あった。CTT 600mg/kg 群でも、同様なcystが1匹に見られ、また、皮質が褪色して黄褐色化したものも

1匹あった。CEZ 1,200mg/kg 群では、腎皮質が褪色して、白っぽく、あるいは灰黄色化してみえるものが3匹あり、別に微細な白色点と直径1mmのcystを多数有するものと、直径1mmのcystを2個有するものが各1匹あった。CEZ 600mg/kg 群では、3匹のみに微細な灰白色点が密在しているのが認められた。CETの投与では、

Table 3-2 Volume of urine, urinary osmolarity, pH, protein, glucose, ketones, bilirubin and occult blood of the rabbits at 1st day after a single intravenous injection

Test compounds	Control	CTT	CTT	CEZ	CEZ	CET	CET
Dose (mg/kg)	0	600	1,200	600	1,200	600	1,200
No. of rabbit	8	6	6	6	4 ^{1, 2)}	6	5 ²⁾
Appearance							
Normal	8	6	6	6	4	6	6
Abnormal							
Volume (ml)	201 ± 36 ³⁾	164 ± 52	152 ± 51	132 ± 38	213 ± 75	228 ± 53	161 ± 61
Osmolarity (mOsm/kg)	466 ± 59	518 ± 76	681 ± 168	718 ± 86*	594 ± 88	379 ± 22	666 ± 107
pH							
5							
6							
7							
8	1		1	1			
9	7	6	5	5	4	6	5
Protein							
-	8	6	4	5	2	6	3
±			1		1		2
+			1	1			
++					1		
+++							
Glucose							
-	8	6	6	6	3	6	5
+					1		
+							
++							
+++							
Ketones							
-	8	6	6	6	4	6	5
+							
++							
+++							
++++							
Bilirubin							
-	8	6	6	6	4	6	5
+							
++							
+++							
++++							
Occult blood							
-	8	6	6	6	4	6	5
+							
++							
+++							
++++							

1) One animal passed no urine

2) One animal died

3) Mean ± S.E.

* Significantly different, $p < 0.05$

600mg/kg 群の 2 匹に皮質の褪色と小さな cyst が認められたが、他の例あるいは 1,200mg/kg 群では異常が認められなかった。

腎重量：相対重量（体重に対する割合）は Table 4 に示すごとくである。CEZ 1,200mg/kg 群では相対重量が

有意 ($p < 0.01$) に重かったが、他の群では有意差が認められなかった。

腎の組織学的所見：腎障害の程度を顕微鏡学的に検索した結果は Table 5 に示すごとくである。CTT 600mg/kg 群の 1 匹に皮質近位尿管上皮の壊死が認められた

Table 3-3 Volume of urine, urinary osmolarity, pH, protein, glucose, ketones, bilirubin and occult blood of the rabbits at 2nd day after a single intravenous injection

Test compounds	Control	CTT	CTT	CEZ	CEZ	CET	CET
Dose (mg/kg)	0	600	1,200	600	1,200	600	1,200
No. of rabbit	8	4 ^{1,4)}	5 ¹⁾	5 ¹⁾	3 ^{2,3)}	6	5 ¹⁾
Appearance							
Normal	8	4	5	5	3	6	5
Abnormal							
Volume (ml)	165 ± 35 ⁵⁾	53 ± 16*	57 ± 12*	62 ± 18*	93 ± 23	146 ± 53	159 ± 40
Osmolarity (mOsm/kg)	520 ± 61	585 ± 219	1,122 ± 152**	672 ± 118	941 ± 198	475 ± 78	881 ± 226
pH							
5				*			
6				2			
7				1			
8				1			
9	8	4	5	1	3	6	5
Protein							
-	7	4	2	2	*	6	2
±	1		1		2		2
+			1	2			
++				1			1
+++			1		1		
Glucose							
-	8	4	5	5	3	6	5
±							
+							
++							
+++							
Ketones							
-	8	4	5	5	3	6	5
+							
++							
+++							
++++							
Bilirubin							
-	8	4	5	5	3	6	5
+							
++							
+++							
++++							
Occult blood							
-	8	4	5	5	3	6	5
+							
++							
+++							
++++							

1) One animal passed no urine

2) Two animals passed no urine

3) One animal died at 1st day

4) One sample discarded due to contamination of tap water

5) Mean ± S.E.

* Significantly different, $p < 0.05$

** Significantly different, $p < 0.01$

Table 3-4 Volume of urine, urinary osmolarity, pH, protein, glucose, ketones, bilirubin and occult blood of the rabbits at 3rd day after a single intravenous injection

Test compounds	Control	CTT	CTT	CEZ	CEZ	CET	CET
Dose (mg/kg)	0	600	1,200	600	1,200	600	1,200
No. of rabbit	8	6	6	6	5 ¹⁾	6	6
Appearance							
Normal	8	6	6	6	5	6	6
Abnormal							
Volume (ml)	201 ± 28 ²⁾	104 ± 22 *	79 ± 17**	80 ± 24 *	145 ± 43	218 ± 47	185 ± 45
Osmolarity (mOsm/kg)	514 ± 39	784 ± 194	773 ± 108	673 ± 107	496 ± 150	564 ± 105	668 ± 97
pH							
5			**	*	**		
6				2			
7			2	2	3		
8		2	3	1	1	1	1
9	8	4	1	1	1	5	5
Protein							
-	7	4	1	2	2	4	3
+	1	1	4	3	1	2	2
++		1	1		1		1
+++				1	1		
Glucose							
-	8	6	6	6	4	6	6
+							
++					1		
+++							
Ketones							
-	8	6	6	6	5	6	6
+							
++							
+++							
++++							
Bilirubin							
-	8	6	6	6	5	6	6
+							
++							
+++							
++++							
Occult blood							
-	8	6	6	6	5	6	6
+							
++							
+++							
++++							

1) One animal died at 1st day

2) Mean ± S.E.

* Significantly different, $p < 0.05$ ** Significantly different, $p < 0.01$

(Photo. 1)が、他の例には異常がなく、1,200mg/kg 群でも同様の所見は認められなかった (Photo. 2)。なお、1,200mg/kg群の1匹に認められた灰白色結節はnephroblastomaと診断された。CEZ群では、dose dependenceに皮質近位尿細管上皮の壊死が認められた (Photo. 3)。

CET群では薬剤の投与による影響がみられなかった。

考 察

ウサギに1回大量投与した場合、CEZは500mg/kg以上の静脈内投与で、腎の近位尿細管を中心とした壊死、

Table 4 Kidneys weight of the rabbits at 3rd day after a single intravenous injection

Test compounds	Dose (mg/kg)	No. of rabbit	Relative kidneys weight (%)
Control ¹⁾		8	0.42 ± 0.01 ²⁾
CTT	600	6	0.44 ± 0.02
CTT	1,200	6	0.44 ± 0.03
CEZ	600	6	0.42 ± 0.02
CEZ	1,200	5	0.52 ± 0.04 **
CET	600	6	0.44 ± 0.01
CET	1,200	6	0.43 ± 0.01

1) Saline

2) Mean ± S.E.

** Significantly different, p<0.01

Table 5 Microscopic findings of kidneys in the rabbits at 3rd days after a single intravenous injection

Test compounds	Dose (mg/kg)	No. of rabbit	Grade*				
			0	1	2	3	4
Control		8	8	0	0	0	0
CTT	600	6	5	0	0	1	0
CTT	1,200	6	6	0	0	0	0
CEZ	600	6	2	0	3	1	0
CEZ	1,200	5	0	1	0	2	2
CET	600	6	6	0	0	0	0
CET	1,200	6	6	0	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 <25% of the proximal tubular epithelium

4: Necrosis of ≥25% of the proximal tubular epithelium

硬化などの異常および腎機能の異常を来すことが報告され、その程度は CER に比べて弱いとされている^{6-8,12)}。また、CET は 200~600mg/kg あるいは 1,000mg/kg 1 回静脈内投与で、ほとんど腎機能障害が見られていない⁹⁻¹²⁾。これらの事実を基にして、今回の試験の投与量を 600 および 1,200mg/kg に設定した。次に試験の結果について考察する。

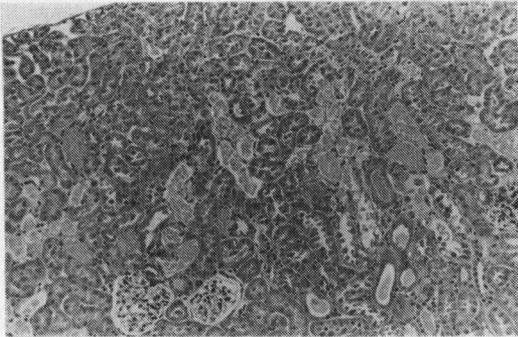
CEZ, CET および CTT をウサギに大量投与したところ、摂餌量の低下、すなわち、食欲不振が認められた。この現象は CET よりも CEZ および CTT 投与で顕著であった。この現象が腎毒性にどのように反映しているのかは明らかではない。しかし、一般的には抗生物質の投与によって腸内細菌叢に変化を来し、そのために盲腸が

膨満することによる二次的な食欲不振が原因とされている^{6,13,14)}。CTT でも同様な原因によるものと推察される。

CEZ 1,200mg/kg の投与では、BUN を上昇させた。二木ら⁹⁾の報告では 1,000mg/kg 投与でも BUN の上昇がみられている。これらの変化は CTT および CET ではみられなかった。

CTT, CEZ または CET を投与したウサギに採尿時間内に排尿しない例あるいは尿量が少ない例がみられた。CET 1,000mg/kg 投与¹¹⁾でも、このような報告がされているが、採尿時間を延長した場合に排泄された場合の尿量は採尿時間内に排泄された例と差がないことから、CER で報告されているような anuria あるいは oliguria とは異なるものと考えられる¹¹⁾。

Photo. 1 The kidney from a rabbit given 600 mg/kg of CTT



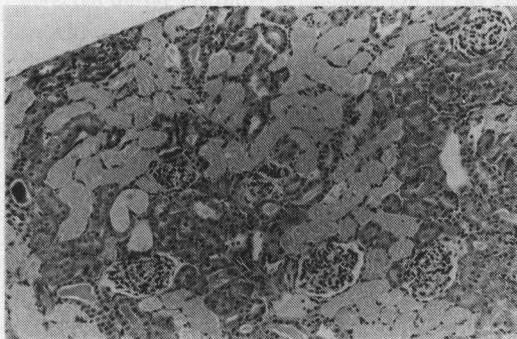
Focal renal tubular necrosis is noted on the upper left side
(H.E. stain)

Photo. 2 The kidney from a rabbit given 1,200 mg/kg of CTT



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

Photo. 3 The kidney from a rabbit given 1,200 mg/kg of CEZ



Severe renal tubular necrosis is observed (H.E. stain)

CTT 600mg/kg 群にみられた尿の osmolarity の低い例(1匹)は投与前にも低張尿を排泄していることから、尿の濃縮異常があったことを示唆している。また、腎の組織学的所見では皮質近位尿細管上皮の壊死が認められている。この病変は CTT 投与との関連を否定できないが、残りの5匹、さらに1,200mg/kgの高投与量群でも腎

組織に異常がないことから CTT はウサギに対する腎障害があったとしても、きわめて弱いものと考えられる。今回の試験における CEZ の腎障害の程度は他の研究者の報告とほぼ同等であった^{7-9,12)}。

静脈内1回大量投与における CTT のウサギに対する腎毒性は CET とほぼ同程度であり、CEZ は前2者より強いことが明らかとなった。CTT は比較的腎毒性の発現しやすいウサギにおいても、毒性が弱いことから、CTT はヒトに対する腎障害のきわめて弱い抗生物質の一つであることが推察される。

試験期間：1979年10月～1980年5月

謝 辞

本試験に御協力いただいた当施設の統計、毒性、臨床検査および病理グループの諸氏に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) TACHIBANA, A. ; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO : Pharmacological studies of YM09330, a new parenteral cephamycin derivative. 11th International Congress of Chemotherapy & 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No. 563, 1979
- 2) 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 & 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr. No. 564, 1979
- 3) TACHIBANA, A. ; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO : Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral 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. 273~275 1980
- 4) 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
- 5) ATKINSON, R. M. ; J. P. CURRIE, B. DAVIS, A. H. D. PRATT, H. M. SHARPE & G. E. TOMICH : Acute toxicity of cephaloride, an antibiotic derived from cephalosporin C. Toxicol. & Appl. Pharmacol. 8 : 398

Table 3-1 Volume of urine, urinary osmolarity, pH, protein, glucose, ketones, bilirubin and occult blood of the rabbits prior to a single intravenous injection

Test compounds	Control	CTT	CTT	CEZ	CEZ	CET	CET
Dose (mg/kg)	0	600	1,200	600	1,200	600	1,200
No. of rabbit	8	6	6	6	6	6	6
Appearance							
Normal	8	6	6	6	6	6	6
Abnormal	0	0	0	0	0	0	0
Volume (ml)	178 ± 35 ¹⁾	222 ± 35	278 ± 61	188 ± 41	156 ± 50	255 ± 44	222 ± 57
Osmolarity (mOsm/kg)	571 ± 71	497 ± 63	517 ± 140	575 ± 119	404 ± 60	361 ± 48	464 ± 66
pH							
5							
6							
7							
8							1
9	8	6	6	6	6	6	5
Protein							
-	7	6	4	5	6	6	6
±	1		1	1			
+			1				
++							
+++							
Glucose							
-	8	6	6	6	6	6	6
±							
+							
++							
+++							
Ketones							
-	8	6	6	6	6	6	6
+							
++							
+++							
++++							
Bilirubin							
-	8	6	6	6	6	6	6
+							
++							
+++							
++++							
Occult blood							
-	8	6	6	6	6	6	6
+							
++							
+++							
++++							

1) Mean ± S.E.

4. 病理所見

剖検所見：CTT 1,200mg/kg 群の1匹で、腎被膜下に小豆大の灰白色結節が1個みられた。また、乳頭部の滯血あるいは、小さいcystが両腎に数個ずつみられるものが各1匹あった。CTT 600mg/kg 群でも、同様なcystが1匹に見られ、また、皮質が褪色して黄褐色化したものも

1匹あった。CEZ 1,200mg/kg 群では、腎皮質が褪色して、白っぽく、あるいは灰黄色化してみえるものが3匹あり、別に微細な白色点と直径1mmのcystを多数有するものと、直径1mmのcystを2個有するものが各1匹あった。CEZ 600mg/kg 群では、3匹のみに微細な灰白色点が密在しているのが認められた。CETの投与では、

NEPHROTOXICITY OF CEFOTETAN (YM09330) IN RABBITS

TOSHIAKI MATSUZAWA, TOSHIO YOSHIDA, TOSHIHARU SAKAI and YUICHI SHIOBARA

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

Cefotetan (CTT, YM09330), cefazolin and cephalothin were intravenously dosed to female rabbits of the New Zealand White strain to study their nephrotoxicity. The dose levels used were 600 mg/kg and 1,200 mg/kg, and each dose was given to 6 animals. Eight animals receiving a physiological saline were used as controls. Following a single treatment, all animals were subjected to clinical laboratory tests, and they were killed on day 3 postdosing, followed by pathological examinations.

Cefotetan: Anorexia occurred at both 600 mg/kg and 1,200 mg/kg, but no deaths were found. Plasma urea nitrogen and creatinine were not increased. Although glycosuria was not detected in any animals, proteinuria was found in one animal receiving 1,200 mg/kg. Macroscopic examination of the kidneys disclosed a gray nodule in an animal receiving 1,200 mg/kg and small cysts in another animal receiving the same dose. Small cysts were also found in an animal receiving 600 mg/kg. Histological examination of the kidneys showed that the gray nodules seen in the animal receiving 1,200 mg/kg was nephroblastoma. An animal receiving 600 mg/kg showed necrosis on the proximal tubular epithelium.

Cefazolin: An animal receiving 1,200 mg/kg died about 6 hours after dosing. Anorexia occurred at both 600 mg/kg and 1,200 mg/kg. Plasma urea nitrogen and creatinine were increased at 1,200 mg/kg and glucose and protein were detected in the urine in some animals receiving 600 mg/kg and 1,200 mg/kg. Macroscopic examination of the kidneys disclosed colour changes of the organs as well as their enlargement in all animals receiving 1,200 mg/kg. Small cysts were also observed in some animals. In 3 animals receiving 600 mg/kg, densely packed gray microspots were found. Histological examination of the kidneys showed that necrosis occurred in the proximal tubular epithelium in a dose dependent fashion.

Cephalothin: Mild anorexia was seen at both 600 mg/kg and 1,200 mg/kg. Proteins were detected in the urine in an animal receiving 1,200 mg/kg, but no abnormalities were found in plasma bio-chemical tests. The kidneys were also macroscopically examined. The kidneys were coloured yellow-brown in 2 animals receiving 600 mg/kg, and small cysts were present in these animals. However, no drug related abnormalities were detected during histological examination of the kidneys.

Although some histological abnormalities were found in the kidneys of the animals receiving cefotetan, these abnormalities were not dose-related, and thus, in conclusion, the renal toxicity of the drug is comparable to that of cephalothin, and considerably weaker than that of cefazolin in rabbits.