

実験的単腎マウスの腎機能障害モデルにおける各種抗生剤の吸収・排泄について

(第2報) BEA による急性腎障害モデルにおける検討

滝 秀雄・四辻 彰・黒津 幸雄・高畑 正裕
春日千恵子・笹倉かの子・保田 隆・才川 勇

富山化学工業株式会社総合研究所

藤村 宣夫・湯浅 健司

徳島大学泌尿器科

(主任：黒川一男教授)

(昭和 57 年 9 月 22 日受付)

実験的腎機能障害モデルとして BEA 投与による急性腎障害マウスを作製し、さらにこのモデルで片腎全摘除後 BEA 投与を行なった単腎群 (Group A), BEA 投与を行なった両腎群 (Group B), 片腎全摘除した健常単腎群 (Group C), および 健常両腎群 (Control) の 4 群を作製した。この 4 群に piperacillin (PIPC), carbenicillin (CBPC), cefoperazone (CPZ), cefazolin (CEZ) および tobramycin (TOB) を 50 mg/kg 皮下投与し、各抗生剤の吸収・排泄を検討した。

BEA 投与の Group A および Group B では各抗生剤の体内動態は Control に比べて大きく変動した。血清中濃度は TOB > CEZ, CBPC > CPZ, PIPC の順に持続し、肝臓中濃度は TOB, CBPC, CEZ で Control より高め、CPZ, PIPC ではほぼ Control と同様に推移した。腎臓中濃度は TOB で Control と同様、8 時間まで高濃度に持続し、PIPC, CBPC, CPZ, CEZ で Control より長く持続した。尿中排泄率は PIPC, CBPC, CPZ および TOB で Control の 1/2~1/3 に減少し、CEZ ではほぼ等しかった。

著者らは前報¹⁾において単腎水腎症マウスにおける各種抗生剤の吸収・排泄について検討し、piperacillin と cefoperazone の体内動態は健常両腎群とあまり差がないのに比べ、carbenicillin, cefazolin および tobramycin は大きく変動したことを報告した。

今回、実験的単腎機能障害モデルとして β -bromoethylamine hydrobromide による急性腎障害マウスを作製し、前報と同様に各種抗生剤の吸収・排泄を検討して若干の知見を得たので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

Piperacillin (PIPC: 富山化学工業), carbenicillin (CBPC: 藤沢薬品工業), cefoperazone (CPZ: 富山化学工業), cefazolin (CEZ: 藤沢薬品工業), tobramycin (TOB: 塩野義製薬) および β -bromoethylamine hydrobromide (BEA: 半井化学薬品) を用い、各薬剤は生理食塩液に溶解した。

2. 使用動物

SLC/ICR 系マウス、雌、17~20 g を 1 群 6 匹として用いた。なお、マウスは室温 23±2°C、湿度 55±5% の

条件下で飼育した。

3. BEA 投与による急性腎障害モデルの作製

マウスをエーテル麻酔下腹臥位に固定し、アルコール消毒後背部に斜切開を加え右腎を露出して腎動静脈および尿管を結紮し、右腎全摘除後以下の Group A¹⁾ および Group C に用いた。各群に用いるマウスは一夜絶水後 BEA 250 mg/kg または生理食塩液を腹腔内投与した。各群は、単腎マウスに BEA 投与した群 (Group A), 健常両腎マウスに BEA 投与した群 (Group B), 単腎マウスに生理食塩液投与した群 (Group C), および健常両腎マウスに生理食塩液投与した群 (Control) の 4 群とし、BEA または生理食塩液投与後 2 時間は絶水した。各群を一夜飼育後、吸収・排泄実験に供した。

Photo. 1 に Group A の病理組織学的所見を示した。近位尿管上皮の硝子滴変性、尿管上皮の壊死、脱落および尿管腔への硝子円柱の出現が認められた。

4. 血中尿素窒素 (BUN) の測定

前報¹⁾と同様に行なった。

5. 薬剤投与と検体の採取

前報¹⁾と同様に行なった。ただし、尿は薬剤投与1時

Photo. 1 Histological change of kidney in mice with BEA-treatment

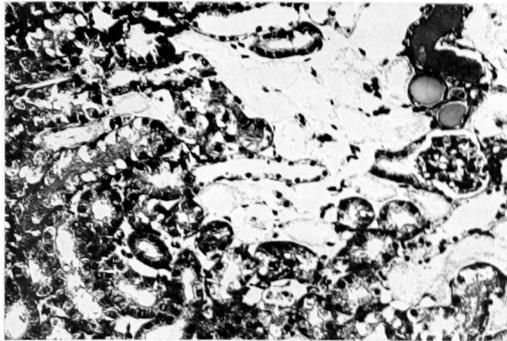


Fig. 1 Change of BUN in mice with BEA treated kidney

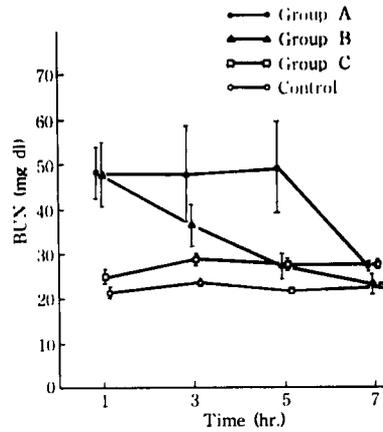
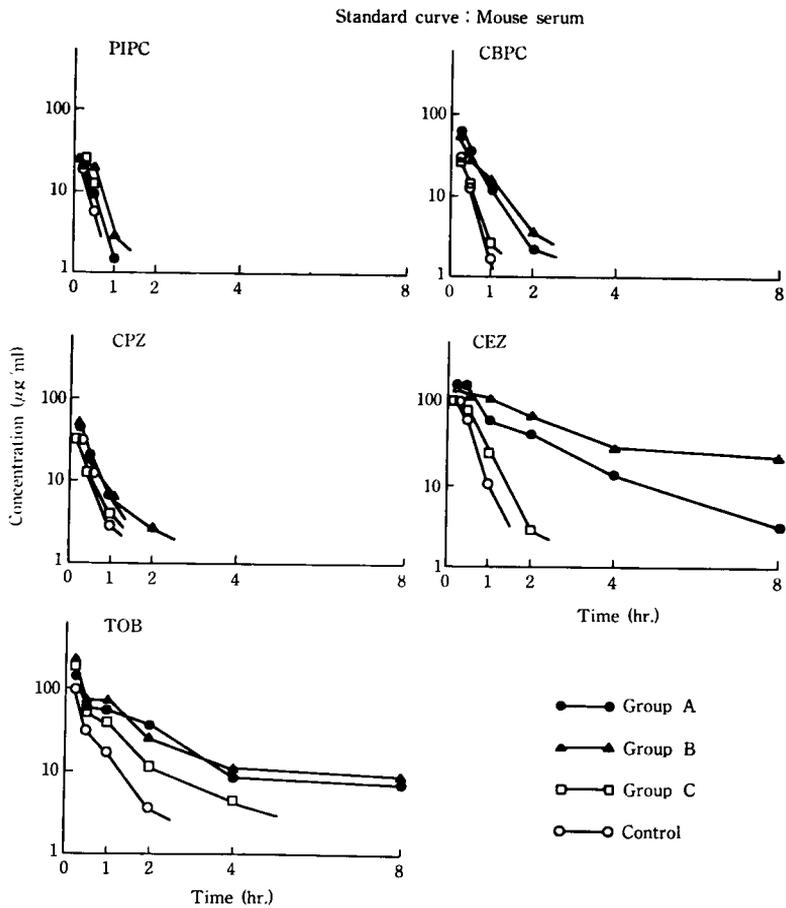


Fig. 2 Serum level of various drugs after subcutaneous administration of 50 mg/kg to mice with BEA treated kidney



間および2時間後に経ロゾンダを用いて水道水 0.5 ml を飲ませながら、経時的に自然排泄尿を採取した。

6. 薬剤濃度の測定

前報¹⁾と同様に行なった。

II. 実験結果

1. BEA 投与による急性腎障害モデルでの BUN 動態

片腎全摘除後 BEA 投与を行なった単腎群 (Group A), BEA 投与を行なった両腎群 (Group B), 片腎全摘除した健常単腎群 (Group C) および正常両腎群 (Control) のマウスの BUN を経時的に測定し、その結果を Fig.1 に示した。BEA 投与した Group A および Group B は、BEA 投与後およそ 20 mg/dl の一過性の上昇が認められた。

2. BEA 投与による急性腎障害モデルでの吸収・排

泄

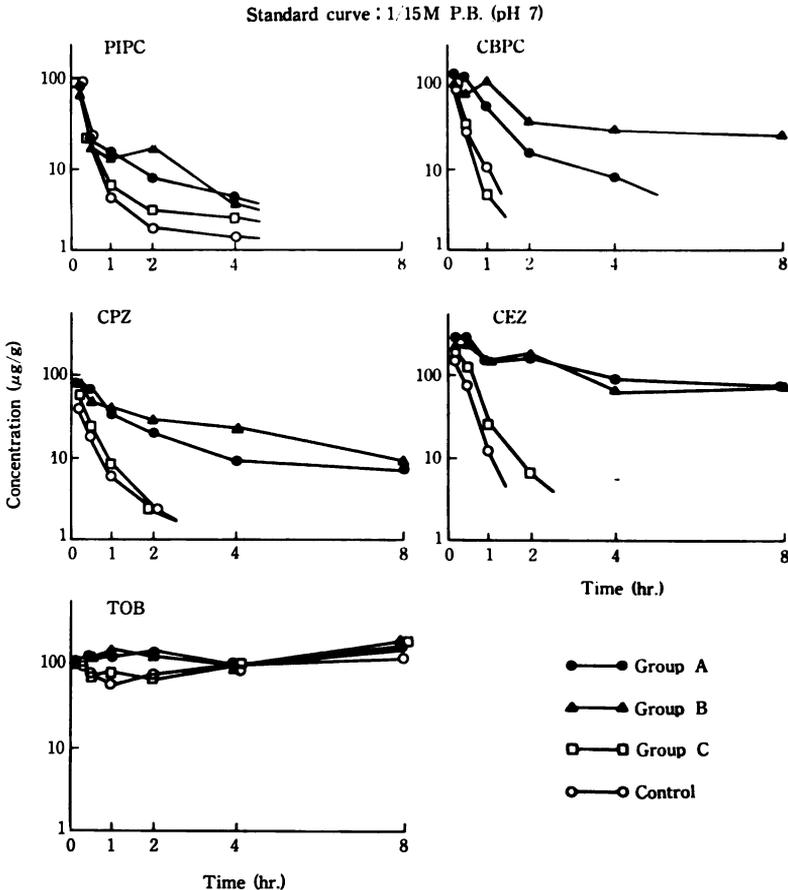
各群に PIPC, CBPC, CPZ, CEZ および TOB を各々 50 mg/kg 皮下投与し、血清、腎臓および肝臓中濃度と尿中排泄率を測定した。

血清中濃度推移を Fig.2 に示したが、5 薬剤の Control はともに速やかに減少したが、Group A および Group B では Control に比べて CBPC はやや高め、CEZ, TOB は高濃度で持続的に、PIPC, CPZ はほぼ同様に推移した。

腎臓中濃度推移を Fig.3 に示したが、TOB の各群は Control と同様に 8 時間高濃度を維持したが、他の 4 薬剤の Group A および Group B において Control に比べて PIPC, CBPC, CPZ はやや高く、CEZ は高濃度持続性を示した。

投与後 8 時間までの尿中排泄率を Table 1 に示した

Fig.3 Kidney level of various drugs after subcutaneous administration of 50 mg/kg to mice with BEA treated kidney



が、CPZ, PIPC, CPZ および TOB は、Group A と Group B において Control の排泄率の 1/2~1/3 に減少したが、CEZ は各群ほぼ等しかった。

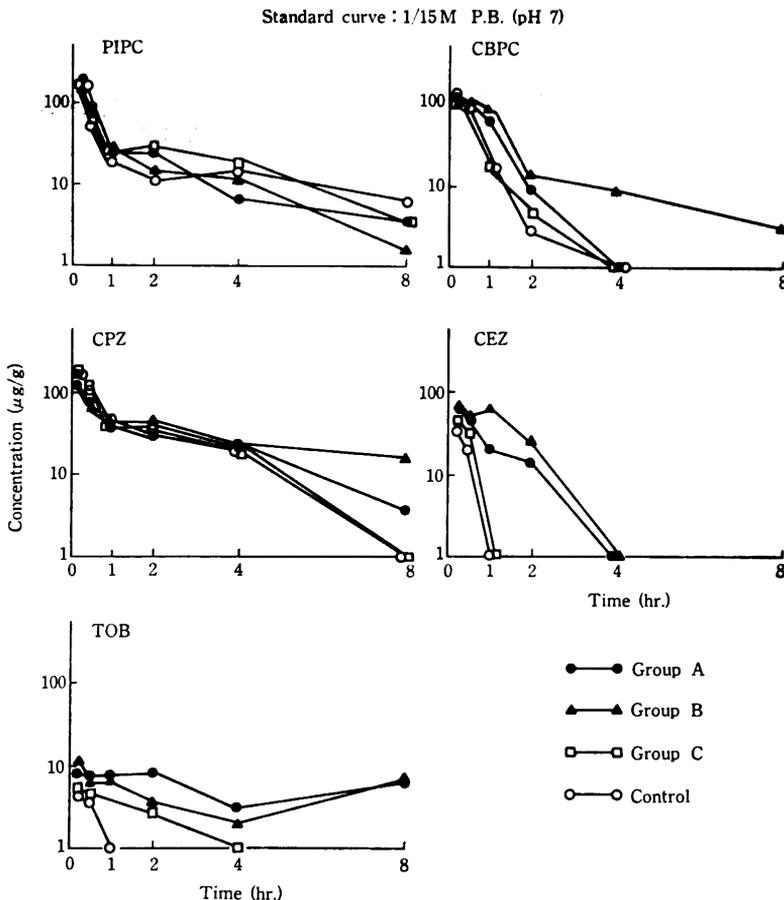
肝臓中濃度推移を Fig. 4 に示したが、PIPC, CPZ においては各群ともに Control と同様ゆるやかに減少し

た。CBPC, CEZ の Control は速やかに減少したが、Group A, Group B はやや持続性を示した。TOB において Control は低濃度で消失したが、Group A および Group B では低濃度ながら 8 時間持続した。なお、5 薬剤ともに Group C の各濃度は Control とほぼ類似した

Table 1 Urinary excretion of various drugs after subcutaneous administration of 50 mg/kg to mice (0-8hr.) (%)

Type Drug	Group A	Group B	Group C	Control
CPZ	6.5 ± 1.8	5.0 ± 2.4	16.5 ± 2.4	17.1 ± 4.3
CEZ	65.9 ± 6.8	69.5 ± 5.9	76.6 ± 5.4	77.1 ± 3.0
PIPC	8.7 ± 1.8	10.3 ± 3.3	13.0 ± 1.5	19.9 ± 2.0
CBPC	19.5 ± 3.6	16.1 ± 4.3	46.4 ± 4.3	53.6 ± 4.8
TOB	61.8 ± 4.2	42.7 ± 11.9	94.3 ± 7.7	93.1 ± 5.8

Fig. 4 Liver level of various drugs after subcutaneous administration of 50 mg/kg to mice with BEA treated kidney



推移を示した。

以上より、Group A および Group B において5薬剤ともに、血清、腎臓および肝臓中濃度が Control とほぼ同等かやや持続性を示したが、尿中排泄率が Control に比べて減少する薬剤 (PIPC, CBPC, CPZ および TOB) と減少しない薬剤 (CEZ) に分かれた。

III. 考 察

実験的腎機能障害モデルとして BEA 投与による急性単腎障害マウスを作製した。BEA 投与により腎臓の皮質尿管上皮の変性壊死、尿管腔への硝子円柱の出現が認められ、皮質機能が障害された。BEA 投与による急性腎障害マウスにおいて、腎障害の程度が異なる3群を作製して、各群に PIPC, CBPC, CPZ, CEZ および TOB の 50 mg/kg を皮下投与した。その結果、BEA 投与の単腎群である Group A では、BEA 投与の両腎群と同様に腎機能の異常が抗生剤の体内動態に反映して、血清、腎臓および肝臓中濃度は健常両腎群である Control に比べて持続化し、尿中排泄率は CEZ を除いていずれも減少した。なお健常単腎群である Group C は Control とほとんど変わらない体内動態を示した。

BEA 投与による急性腎障害マウスと前報¹⁾で報告した水腎症マウスの単腎群 (ともに Group A) において各種

抗生剤の吸収・排泄を Control と比較すると、血清中濃度は両モデルともに、TOB>CEZ, CBPC>CPZ, PIPC の順に持続性を示した。肝臓中濃度も同様に両モデルともに CEZ, CBPC は高く、TOB は低く持続したの比べ、CPZ と PIPC は Control とほぼ同様の推移を示した。腎臓中濃度は両モデルで TOB, CEZ, CBPC>CPZ, PIPC の順に高濃度で持続した。なお、BEA 投与による急性腎障害モデルでの各種抗生剤の体内動態の Control との差は、水腎症モデルほど顕著ではなかった。

文 献

- 1) 滝 秀雄, 黒津幸雄, 四辻 彰, 高畑正裕, 春日千恵子, 笹倉かの子, 保田 隆, 才川 勇: 実験的単腎マウスの腎機能障害モデルにおける各種抗生剤の吸収・排泄について(第1報) 水腎症モデルにおける検討。Chemotherapy 31: 876~881, 1983
- 2) 米瀬泰行, 徳江章彦, 松島正浩, 松原秀三, 原田祐輔, 遠藤久男, 小川春樹, 小山憲次郎: 腎機能障害時における Ceftezole の排泄に関する基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 25: 2361~2370, 1977
- 3) 松原秀三, 遠藤久男, 二木力男, 小川春樹, 小山憲次郎: ラット腎盂腎炎モデル作成に関する研究, とくにBEA前処理について。Chemotherapy 27: 269~274, 1979

STUDIES WITH ABSORPTION AND EXCRETION OF
VARIOUS ANTIBIOTICS ON THE EXPERIMENTAL
UNILATERAL RENAL DYSFUNCTION IN MICE

(II) MODEL OF ACUTE PYELONEPHRITIS WITH BEA-TREATMENT

HIDEO TAKI, AKIRA YOTSUJI, YUKIO KUROTSU, MASAHIRO TAKAHATA
THIEKO KASUGA, KANOKO SASAKURA, TAKASHI YASUDA and ISAMU SAIKAWA
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

NORIO FUJIMURA and KENJI YUASA
Department of Urology (Director: Prof. K. KUROKAWA),
Faculty of Medicine, Tokushima University

Acute pyelonephritis was induced by the treatment with a renal toxic agent, β -bromoethylamine hydrobromide (BEA) in mice. Those treated mice were divided into four groups, Group A consisted of mice which had one pyelonephritic kidney, Group B had a pair of pyelonephritic kidneys, Group C had one normal kidney, Control had a pair of normal kidneys.

Absorption and excretion after 50 mg/kg subcutaneous administration of next antibiotics, piperacillin (PIPC), carbenicillin (CBPC), cefoperazone (CPZ), cefazolin (CEZ) and tobramycin (TOB) were examined using four groups.

Serum, kidney and liver levels in Group C showed a similar pattern to those of Control. The above level of Group A and Group B were widely different from Control. That is, serum level was highly maintained on TOB, and followed in the order of CEZ, CBPC, CPZ and PIPC. Liver level was highly maintained on TOB, CBPC and CEZ, while CPZ and PIPC were similar to those of Control. Kidney level was highly maintained on all antibiotics. Urinary excretion of PIPC, CBPC and TOB were reduced one half to one third of Control, while CEZ was similar to those of Control.