

合成抗菌剤 DL-8280 のラットにおける4週経口亜急性毒性

小野寺威・稲毛富士郎・吉田貢由・加藤道幸・山田明甫

第一製薬株式会社中央研究所

合成抗菌剤 DL-8280 の 30, 90, 270, 810 mg/kg をラットに4週間経口投与し、亜急性毒性を検討した。その結果 30 および 90 mg/kg では、主薬効に基づく腸内細菌叢の変動に起因すると思われる盲腸の拡張以外に変化は認められなかった。270 mg/kg では盲腸拡張に関連して軟便、飲水量増加、尿 Na⁺ 排泄低下、空腸杯細胞の腫大、増数が認められたほか、本剤の中枢抑制作用に関連すると思われる粗毛、体重増加抑制、摂餌量減少などの変化が観察された。810 mg/kg では、これらに加えて腸由来と思われる血清アルカリ性フォスファターゼの上昇、盲腸吸収上皮細胞の腫大、十二指腸杯細胞の腫大・増数および関節軟骨表層部基質の粗しょう化が認められた。90 mg/kg 以下の用量では、毒性上重視すべき変化が認められなかったことから、本実験条件下における最大無作用量は 90 mg/kg と推定された。

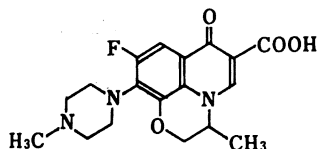
DL-8280 は第一製薬株式会社中央研究所において新規に合成されたオキサジン系の合成抗菌剤で、広範かつ高活性の抗菌スペクトルを有するとともに、経口吸収、臓器移行性が速やかで尿中に高濃度に排泄され、抗菌剤として優れた特徴を有している。今回われわれは、本剤の安全性評価の一環としてラットにおける4週経口亜急性毒性を検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 被験薬物

DL-8280 は Fig. 1 の構造を有する淡黄色の結晶性粉末ではなく味は苦い。実験には当中央研究所で合成された Lot No. 102 および 103 のサンプルを使用した。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



2. 使用動物

Slc: SD 系ラット雌雄各 50 匹を使用した。動物は静岡県実験動物農業協同組合より4週齢時に購入し、12日間環境に馴化させたのち外観上健康良好で体重の近似しているものを選んで用いた。実験開始時の体重は雄 172~192 g, 雌 133~148 g であった。飼育はすべて室温 23±2°C, 湿度 55±10% の動物室内で1ケージ5匹ずつ収容して行い、飼料(船橋農場製 MB-1)および水(水道水)を自由に摂取させた。

3. 薬物投与

1) 用量の設定

実験に先立ち、DL-8280 の 100, 400, 800 および 1,600 mg/kg を 10~16 日間ラットに経口投与し毒性をしらべた。その結果、100~400 mg/kg では顕著な毒性の発現はなかったが、800 mg/kg では流涎、軟便が認められた。さらに 1,600 mg/kg では著しい体重増加の抑制や粗毛など栄養状態の悪化が認められ長期の投与には耐え得ないと判断された。そこで本試験では最高用量を 810 mg/kg とし、以下 270, 90, 30 mg/kg の計4用量を設定した。

2) 実験群の構成

実験群は上記各用量群に対照群を加えた計5群とし、各群に雌雄各 10 匹ずつを各群雌雄毎の平均体重および分散が均一になるように配分した。

3) 薬液の調製

毎日の投与前に、各用量毎に薬物の必要量を秤取し、5 ml/kg/day の一定液量の投与となるように 0.5% CMC 液を加えて懸濁し、一連の濃度 (0.6, 1.8, 5.4, 16.2%) の薬液を作製した。

4) 投与経路および投与期間

各群のラットにそれぞれ所定の用量を、1日1回、週7日、4週間(昭和56年1月27日~昭和56年2月26日)胃ゾンデを用いて経口投与した。

4. 検査

1) 一般観察

一般症状: 投与期間中毎日2回以上各ラットの一般症状を観察した。

体重: 投与開始後1週間は毎日、それ以後は週3回測定した。

摂餌量：投与開始後1週間は毎日、それ以後は週3回測定した。

飲水量：投与開始後1週間は毎日、それ以後は週2回測定した。

2) 臨床検査

眼、聴覚および心電図検査：投与開始前および投与4週のはじめに対照群および810 mg/kg 群の雌雄各5匹を用いて検査を行った。眼検査には眼底カメラを用い眼底観察および写真撮影を行った。聴覚検査にはガルトンホイッスルを用い、9,000 Hzの音振動に対するブライヤー反射の有無をしらべた。心電図検査には生体アンプ、トランジェントメモリー、タコメータ、電磁記録計を用い第II誘導による心電図波形を記録するとともに心拍数(HR)、P, R, S, T波高およびPQ, QRS, QT間隔を計測した。

尿検査：投与4週のはじめに、すべての動物を代謝ケージに移し、23時間採尿した。はじめの4時間尿を用いUrolabstix試験紙による定性検査(pH, 糖, ウロビリノーゲン, 蛋白, ケトン体, 潜血)および尿沈渣の鏡検を行うとともに、23時間尿につき尿量, 蛋白(KINGSBURY-CLARK法) Na^+ , K^+ (炎光光度計), Cl^- (クロライドカウンター), リゾチーム(OSSERMAN法)排泄量および浸透圧(オズモメータ)を測定した。

糞便検査：代謝ケージ内での飼育中に排泄された糞便を個別に採取し、潜血反応(guaiac法)をしらべた。

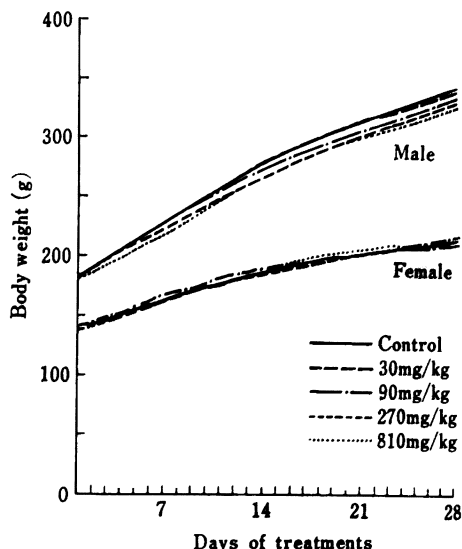
血液学的検査：投薬終了後、各ラットをエーテル麻酔下に放血屠殺した。その際尾端、頸静脈および頸動脈から採血するとともに、大腿骨から骨髓を採取した。尾端血については、赤血球数(RBC)、ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン濃度(Hb)、網赤血球数(Ret)、白血球数(WBC)、白血球型別百分率を、頸静脈血については血小板数(PLT)、プロトロンビン時間(PT)を、また骨髓については顆粒球/赤芽球比(G/E)をそれぞれ測定した。

血液生化学的検査：頸動脈血から血清を分離し、GOT, GPT, アルカリ性フォスファターゼ(ALP), ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP), トリグリセライド(TG), コリンエステラーゼ(CHE), ビリルビン(BIL), クレアチニン(CRE), 尿素窒素(UN), 尿酸(UA), グルコース(GLU), 総蛋白(TP), アルブミン(ALB), 無機リン(P), コレステロール(CHO) (以上日立716型自動分析装置), Na^+ , K^+ (炎光光度計) および Cl^- (クロライドカウンター) を測定した。

3) 病理学的検査

剖検および臓器重量の測定：屠殺後各動物を剖検するとともに、脳, 心, 脾, 肺, 肝, 腎, 精巣, 卵巣, 胸腺,

Fig. 2 Body weight curves of rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks



下垂体, 甲状腺, 副腎および盲腸を摘出し、重量を測定した。盲腸については、内容物を含む場合と、含まない場合の両方につき測定した。

病理組織学的検査：上記の諸臓器に加えて、胸大動脈, 大腿骨髓, 腸間膜リンパ節, 唾液腺, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 結腸, 直腸, 脾, 膀胱, 精巣上体, 精囊, 前立腺, 子宮, 乳腺, 大腿骨, 大腿骨および上腕骨遠位端の関節軟骨, 大腿筋, 腰部脊髓, 眼およびハーダー氏腺を摘出し、10% リン酸緩衝ホルマリン液(ただし眼はダビドソン液)で固定したのち、パラフィン包埋、ヘマトキシリン-エオジン染色を行い、組織学的に検索した。なお腸についてはPAS反応を、また副腎についてはoil red O染色を併用した。

実験成績

1. 一般観察

1) 一般症状

30および90 mg/kg 群では投与期間を通じて異常な症状は認められなかった。270 mg/kg 群では流涎が投与初期より、軟便が投与2~3週にそれぞれ認められたほか、雌では少数例に尿道口周囲の汚れや粗毛も観察された。810 mg/kg 群では流涎および尿道口周囲の汚れが投与初期より、軟便および粗毛が投与2週よりそれぞれ認められた。

投与20~21日に810 mg/kg 群の雌雄各1匹が気管内誤投与により死亡した。

2) 体重 (Fig. 2)

270および810 mg/kg 群の雄に、ごく軽度ではあるが

Table 1 Electrocardiography data in rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

	Sex	Dose (mg/kg/day)	No. of rats	Heart rate (beats/min)	Amplitude (mV)				Duration (msec)		
					P	R	S	T	PQ	QRS	QT
Before treatment	Male	0	5	476 ± 38	0.10 ±0.01	1.21 ±0.15	0.32 ±0.07	0.11 ±0.01	41 ± 1	13 ± 0	63 ± 2
		810	5	481 ± 29	0.10 ±0.01	0.99 ±0.06	0.34 ±0.08	0.07 ±0.02	41 ± 2	13 ± 0	53* ± 3
	Female	0	5	439 ± 14	0.09 ±0.01	1.12 ±0.15	0.17 ±0.05	0.08 ±0.01	41 ± 1	12 ± 0	52 ± 2
		810	5	454 ± 8	0.10 ±0.00	0.99 ±0.11	0.26 ±0.08	0.11 ±0.02	40 ± 1	13 ± 1	52 ± 5
Week 4	Male	0	5	481 ± 24	0.11 ±0.01	0.99 ±0.09	0.16 ±0.05	0.08 ±0.01	44 ± 3	14 ± 1	56 ± 3
		810	4	534 ± 22	0.11 ±0.01	1.09 ±0.06	0.36 ±0.08	0.09 ±0.01	38 ± 1	15 ± 1	51 ± 2
	Female	0	5	453 ± 17	0.10 ±0.01	1.12 ±0.15	0.17 ±0.05	0.08 ±0.01	41 ± 1	13 ± 0	49 ± 2
		810	5	485 ± 11	0.11 ±0.01	0.67 ±0.13	0.14 ±0.05	0.11 ±0.01	39 ± 1	14 ± 1	53 ± 2

Each value represents mean ± S. E. .

*P<0.05 vs control

Fig. 3 Food consumption in rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

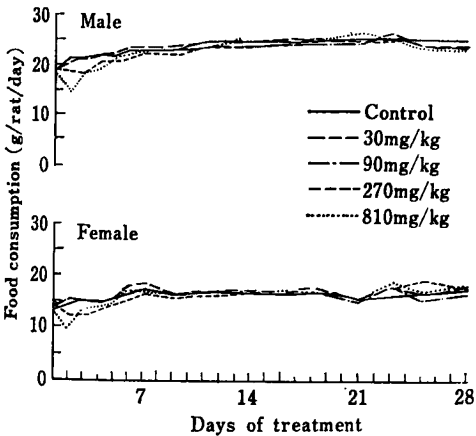
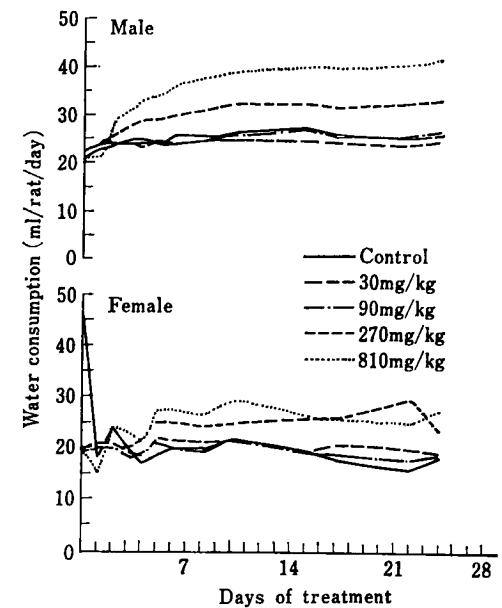


Fig. 4 Water consumption in rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks



有意の体重増加抑制が、それぞれ投与9日および2日から投与終了日まで継続して認められた。

3) 摂餌量および飲水量 (Fig. 3, Fig. 4)

摂餌量については、270 および 810 mg/kg 群の雌雄に、投与初期に減少傾向が認められたが、その後は対照群と同等の推移を示した。

飲水量は、270 および 810 mg/kg 群の雌雄でほぼ用量に相関した増加を示した。

2. 臨床検査

1) 眼、聴覚および心電図検査 (Table 1)

いずれの検査でも、異常あるいは投薬に関連すると思

Table 2 Urinalysis data in male rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Group	Control	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg	810mg/kg ^{c)}
Volume (ml/h)	0.51 ± 0.03	0.50 ± 0.03	0.45 ± 0.04	0.31 ± 0.02*	0.52 ± 0.07
Na ⁺ (μEq/h)	54.7 ± 2.3	54.3 ± 4.0	44.2 ± 4.7	21.5 ± 1.5*	11.5 ± 3.4*
K ⁺ (μEq/h)	128.7 ± 4.8	138.1 ± 8.0	123.9 ± 7.8	108.1 ± 4.5*	135.0 ± 5.4
Cl ⁻ (μEq/h)	64.3 ± 2.3	71.8 ± 4.6	62.8 ± 4.8	53.6 ± 4.6	63.0 ± 2.2
Osm (mOsm/kg)	1765.2 ± 81.6	1973.2 ± 77.1	1984.2 ± 103.2	2408.2 ± 110.9*	1916.0 ± 158.2
Protein (μg/dl)	447.4 ± 43.2	495.5 ± 33.7	453.1 ± 29.8	348.6 ± 23.8	405.7 ± 21.4
pH	6.6 ± 0.2	6.6 ± 0.1	7.1 ± 0.1	7.3 ± 0.2*	6.9 ± 0.2
Protein ^{a)}	0.9 ± 0.1	1.4 ± 0.2*	1.5 ± 0.2*	2.5 ± 0.3*	3.1 ± 0.2*
Glucose ^{a)}	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Ketone ^{a)}	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0
Urobilinogen ^{a)}	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.0
Blood pigment ^{a)}	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.0 ± 0.0
Lysozyme (μ/h)	0.0 ± 0.0	0.34 ± 0.24	0.48 ± 0.28	0.46 ± 0.32	0.0 ± 0.0
E	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
L	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
R	0.2 ± 0.1	0.6 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.3	0.0 ± 0.0
O	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
C	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
A	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

Each value represents mean ± S. E. from 10 rats.

*P<0.05 vs control

a) Urolabstix unit (-:0, ±:0.5, +:1, ++:2, +++:3)

b) E: epithelial cells, L: leucocytes, R: red blood cells, O: organisms, C: casts, A: abnormal substances
(O: nil, 1: a few in some fields, 2: a few in all fields, 3: many in all fields)

c) n=9

われる変化は認められなかった。

2) 尿検査 (Table 2, Table 3)

Na⁺ 排泄量の減少が、270 および 810 mg/kg 群の雌雄に認められ、変化の程度は用量に相関していた。また試験紙による尿蛋白定性検査で、各用量群とも陽性増加を示したが、尿蛋白定量検査では対照群と差がなく、偽陽性所見とみなした。ほかにも各投薬群に対照群との有意差を示す項目が散見されたが、いずれも軽度か、または用量相関性がなかった。

3) 糞便検査 (Table 4)

Guaiac 法による潜血反応検査の結果、雄では 90 mg/kg 以上で、また雌では 270 mg/kg 以上で、ともに用量に相関した陽性例の増加が認められた。

4) 血液学的検査 (Table 5, Table 6)

各投薬群とも対照群と有意差を示す項目が散見されたが、いずれも軽度か、または用量相関性がなかった。

5) 血液生化学的検査 (Table 7, Table 8)

血清アルカリ性フォスファターゼの上昇が 810 mg/kg 群雄に、また血清無機リンの上昇が 810 mg/kg 群雌雄にそれぞれ認められた。ほかにも各投薬群に対照群との

有意差を示す項目が散見されたが、いずれも軽度か、または用量相関性がなかった。

3. 病理学的検査

1) 臓器重量 (Table 9, Table 10)

盲腸の絶対および相対重量の増加が、各投薬群の雌雄に認められ、変化の程度は用量に相関していた。盲腸内容物を除去した場合にも盲腸重量は増加していたが、その程度は著しく軽減し、増加部分の多くは内容物によるものであった。ほかにも各投薬群に対照群と有意差を示す臓器が散見されたが、いずれも軽度か、または体重に関連した変化であった。

2) 病理所見 (Table 11, Table 12)

投薬に関連すると思われる所見は以下のとおりであった。

盲腸 (Photo. 1~Photo. 3): 肉眼的には、拡張が投薬群の多数例に認められ、組織学的には吸収上皮細胞の軽度の腫大が 810 mg/kg 群の雌雄に認められた。

小腸 (Photo. 4, Photo. 5): 肉眼的には各投薬群とも変化は認められなかった。組織学的には十二指腸または空腸の粘液原増加を伴う杯細胞の軽度の腫大・増数が

Table 3 Urinalysis data in female rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Group	Control	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg	810mg/kg ^{c)}
Volume (ml/h)	0.38 ± 0.06	0.42 ± 0.10	0.35 ± 0.08	0.32 ± 0.03	0.33 ± 0.04
Na ⁺ (μEq/h)	35.2 ± 3.6	35.4 ± 3.4	35.0 ± 2.3	21.1 ± 2.9*	10.2 ± 2.1*
K ⁺ (μEq/h)	81.7 ± 7.5	86.6 ± 7.4	85.6 ± 5.2	85.9 ± 4.8	82.5 ± 6.5
Cl ⁻ (μEq/h)	41.9 ± 4.0	42.8 ± 3.7	42.5 ± 2.7	41.1 ± 2.8	45.5 ± 8.1
Osm (mOsm/kg)	1894.4 ± 230.9	1866.8 ± 193.9	2189.0 ± 202.9	1900.0 ± 188.2	2006.7 ± 228.3
Protein (μg/dl)	47.7 ± 5.7	47.5 ± 7.7	27.8 ± 5.2*	63.7 ± 10.4	54.7 ± 15.3
pH	6.7 ± 0.2	6.9 ± 0.2	7.0 ± 0.2	7.0 ± 0.3	6.1 ± 0.1
Protein ^{a)}	1.1 ± 0.4	0.8 ± 0.1	1.2 ± 0.1	2.0 ± 0.3	2.9 ± 0.2
Glucose ^{a)}	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Ketone ^{a)}	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Urobilinogen ^{a)}	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0
Blood pigment ^{a)}	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Lysozyme (μg/h)	0.76 + 0.67	0.36 + 0.24	0.23 + 0.17	0.51 + 0.34	0.14 + 0.14
E	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1
L	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1
R	0.4 ± 0.3	0.2 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.3
Sediments ^{b)} O	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
C	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
A	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

Each value represents mean ± S. E. from 10 rats.

* P<0.05 vs control

a) Urolabstix unit (−:0, ±:0.5, +:1, ++:2, +++:3)

b) E: epithelial cells, L: leucocytes, R: red blood cells, O: organisms, C: casts, A: abnormal substances
(0: nil, 1: a few in some fields, 2: a few in all fields, 3: many in all fields)

c) n=9

Table 4 Fecal occult blood reaction in rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Sex	Dose (mg/kg/day)	No. of rats	Occult blood reaction	
			Negative	Positive
Male	0	10	10 ^{a)}	0
	30	10	10	0
	90	10	9	1
	270	10	4	6
	810	9	0	9
Female	0	10	10	0
	30	10	10	0
	90	10	10	0
	270	10	7	3
	810	9	0	9

a) No. of rats

270および810 mg/kg 群の少数例に認められた。

関節軟骨 (Photo. 6, Photo. 7) : 肉眼的には各投薬群とも変化は認められなかった。組織学的には大腿骨および上腕骨遠位端の関節軟骨表層部における基質の限局性

粗しょう化が 810 mg/kg 群雄の少数例に認められた。粗しょう化領域の軟骨表面は輪郭が不整で、大腿骨にはわずかな隆起がみられた。また上腕骨では軟骨細胞の軽度の減数が認められた。

脳を含むその他の臓器・組織には、剖検所見、組織学的所見を通じて、投薬に起因すると思われるような変化は認められなかった。

なお投薬期間中に死亡した 810 mg/kg 群の雌雄各1例では肺の全葉に斑状充出血と、気管内に薬物と思われる白色物質の貯留が認められた。また組織学的には肺にび漫性の充血または出血、肺胞内の線維様物質および大食細胞の出現が認められた。これらの所見から死因は薬物の気管内誤投与と判断した。

総括および考察

合成抗菌剤 DL-8280 をラットに4週間経口投与し、亜急性毒性をしらべた。

その結果、一般観察では、270 mg/kg 以上で流涎、軟便、粗毛、尿道口周囲の汚れ、体重増加抑制、摂餌量の減少、飲水量の増加等の諸変化が認められた。流涎はラットでの長期毒性試験では、味や投薬拒否など非特異的

Table 5 Hematology data in male rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Group	Control	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg	810mg/kg ^{b)}
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	7.70 ± 0.13	7.66 ± 0.09	7.69 ± 0.11	7.68 ± 0.11	7.90 ± 0.12
Ht (%)	47.3 ± 0.5	46.9 ± 0.2	46.9 ± 0.5	47.5 ± 0.5	48.2 ± 0.4
Hb (g/dl)	15.7 ± 0.1	15.6 ± 0.1	15.7 ± 0.2	15.9 ± 0.2	16.1 ± 0.2*
Ret (%)	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.5 ± 0.2	1.4 ± 0.2
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	10.4 ± 0.8	9.0 ± 0.3	9.1 ± 0.5	9.8 ± 0.5	9.6 ± 0.3
Differential (%) ^{a)}	N	15.2 ± 1.9	12.7 ± 2.4	10.3 ± 1.0	16.9 ± 2.3
	L	82.0 ± 2.0	84.3 ± 2.7	87.0 ± 1.2*	80.5 ± 2.5
	E	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.3	1.3 ± 0.2
	B	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	M	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.2
	O	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
G/E	0.80 ± 0.05	0.69 ± 0.06	0.66 ± 0.07	0.67 ± 0.06	0.62 ± 0.06*
PLT ($10^4/\text{mm}^3$)	0.75 ± 0.02	0.75 ± 0.03	0.78 ± 0.05	0.81 ± 0.03	0.76 ± 0.03
PT (sec)	9.8 ± 0.1	9.9 ± 0.1	9.9 ± 0.1	9.8 ± 0.1	9.9 ± 0.1

Each value represents mean ± S. E. from 10 rats.

*P<0.05 vs control

a) N: neutrophils, L: lymphocytes, E: eosinophils, B: basophils, M: monocytes, O: others

b) n=9

Table 6 Hematology data in female rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Group	Control	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg	810mg/kg ^{b)}
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	7.30 ± 0.10	7.29 ± 0.07	7.25 ± 0.08	7.42 ± 0.10	7.40 ± 0.14
Ht (%)	45.6 ± 0.4	46.4 ± 0.4	46.2 ± 0.5	46.3 ± 0.4	45.9 ± 0.5
Hb (g/dl)	15.5 ± 0.1	15.8 ± 0.1	15.9 ± 0.2	15.9 ± 0.1	15.9 ± 0.2
Ret (%)	1.4 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.0 ± 0.1*	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.1
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	9.4 ± 0.5	9.4 ± 0.5	8.6 ± 0.5	9.9 ± 0.3	10.7 ± 0.7
Differential (%) ^{a)}	N	15.0 ± 2.2	8.4 ± 1.1*	9.4 ± 1.1*	7.6 ± 0.7*
	L	83.4 ± 2.2	89.1 ± 1.4*	87.3 ± 1.3	89.3 ± 0.9*
	E	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.3	2.0 ± 0.3	2.3 ± 0.2*
	B	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	M	0.4 ± 0.1	1.0 ± 0.5	1.3 ± 0.3*	1.0 ± 0.2*
	O	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
G/E	0.75 ± 0.09	0.55 ± 0.05	0.57 ± 0.06	0.61 ± 0.06	0.67 ± 0.10
PLT ($10^4/\text{mm}^3$)	0.80 ± 0.02	0.75 ± 0.03	0.78 ± 0.03	0.80 ± 0.03	0.84 ± 0.04
PT (sec)	9.6 ± 0.1	9.8 ± 0.3	9.5 ± 0.1	9.6 ± 0.1	9.5 ± 0.1

Each value represents mean ± S. E. from 10 rats.

*P<0.05 vs control

a) N: neutrophils, L: lymphocytes, E: eosinophils, B: basophils, M: monocytes, O: others

b) n=9

と思われる原因によることが多いが、本実験の場合、薬物の苦味が一因であろう。軟便は、剖検時に認められた盲腸拡張と関連する変化であり、本剤によって腸内細菌叢の乱れをきたし水吸収が阻害されたためと考えられ

る。飲水量の増加は水分を補おうとする適応現象であろう。粗毛や体重増加抑制などの変化は本剤のもつ中枢抑制作用に基づくものと思われる。この点に関し、小島ら¹⁾は、本薬物は 300 mg/kg 以上の経口投与により、

Table 7 Serum biochemistry data in male rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Group	Control	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg	810mg/kg ^{a)}
GOT (IU/L)	107 ± 8	111 ± 20	97 ± 5	95 ± 6	90 ± 7
GPT (IU/L)	29 ± 2	27 ± 6	23 ± 3	25 ± 2	24 ± 2
ALP (KAU)	45.3 ± 1.5	48.9 ± 3.1	52.6 ± 3.0	56.4 ± 5.0	58.9 ± 5.6*
LAP (IU/L)	66 ± 1	68 ± 1	71 ± 1*	70 ± 2	66 ± 1
TG (mg/dl)	239 ± 32	216 ± 21	195 ± 16	148 ± 14*	170 ± 14
CHE (ΔpH)	0.40 ± 0.01	0.39 ± 0.01	0.40 ± 0.01	0.40 ± 0.01	0.39 ± 0.01
BIL (mg/dl)	0.21 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.17 ± 0.01*	0.16 ± 0.00*	0.17 ± 0.01*
CRE (mg/dl)	0.72 ± 0.07	0.66 ± 0.03	0.55 ± 0.05	0.47 ± 0.03*	0.49 ± 0.02*
UN (mg/dl)	26.1 ± 0.6	25.9 ± 0.8	25.3 ± 0.7	25.0 ± 0.9	23.6 ± 0.6*
UA (mg/dl)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.1
GLU (mg/dl)	198 ± 9	195 ± 13	187 ± 6	174 ± 3*	196 ± 5
TP (g/dl)	5.69 ± 0.08	5.67 ± 0.07	5.62 ± 0.06	5.54 ± 0.05	5.45 ± 0.08*
ALB (g/dl)	3.56 ± 0.07	3.65 ± 0.05	3.65 ± 0.07	3.60 ± 0.05	3.57 ± 0.05
P (mg/dl)	7.6 ± 0.2	7.5 ± 0.2	7.7 ± 0.2	7.9 ± 0.2	8.7 ± 0.2*
CHO (mg/dl)	61 ± 3	61 ± 3	67 ± 3	68 ± 2	67 ± 2
A/G	1.69 ± 0.07	1.83 ± 0.06	1.86 ± 0.06	1.86 ± 0.04	1.93 ± 0.1
Na ⁺ (mEq/L)	133 ± 1	134 ± 1	135 ± 1	133 ± 0	134 ± 1
K ⁺ (mEq/L)	5.1 ± 0.1	5.3 ± 0.2	5.2 ± 0.2	5.3 ± 0.2	5.0 ± 0.2
Cl ⁻ (mEq/L)	96 ± 0	95 ± 1	95 ± 1	95 ± 1	94 ± 1*

Each value represents mean ± S. E. from 10 rats.

*P<0.05 vs control

a) n=9

Table 8 Serum biochemistry data in female rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Group	Control	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg	810mg/kg ^{a)}
GOT (IU/L)	99 ± 8	97 ± 8	111 ± 11	95 ± 4	81 ± 6
GPT (IU/L)	22 ± 4	22 ± 4	24 ± 2	20 ± 1	16 ± 2
ALP (KAU)	27.3 ± 1.2	31.0 ± 1.9	35.5 ± 3.6	40.2 ± 4.4*	31.7 ± 2.5
LAP (IU/L)	65 ± 1	66 ± 1	66 ± 2	64 ± 1	59 ± 1*
TG (mg/dl)	86 ± 8	109 ± 12	75 ± 6	76 ± 9	65 ± 8
CHE (ΔpH)	0.80 ± 0.07	0.91 ± 0.04	1.01 ± 0.09	0.89 ± 0.06	0.86 ± 0.04
BIL (mg/dl)	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.16 ± 0.00*
CRE (mg/dl)	0.51 ± 0.04	0.59 ± 0.05	0.50 ± 0.03	0.48 ± 0.03	0.41 ± 0.02
UN (mg/dl)	25.7 ± 1.2	25.2 ± 1.1	24.0 ± 1.0	25.4 ± 0.9	22.7 ± 0.9
UA (mg/dl)	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.9 ± 0.1
GLU (mg/dl)	191 ± 8	188 ± 5	177 ± 4	180 ± 7	188 ± 5
TP (g/dl)	5.87 ± 0.11	5.75 ± 0.10	5.77 ± 0.08	5.66 ± 0.06	5.84 ± 0.11
ALB (g/dl)	3.73 ± 0.06	3.75 ± 0.06	3.76 ± 0.06	3.69 ± 0.04	3.74 ± 0.06
P (mg/dl)	6.5 ± 0.2	6.6 ± 0.3	6.4 ± 0.3	6.7 ± 0.2	7.5 ± 0.3*
CHO (mg/dl)	68 ± 3	76 ± 3	73 ± 2	75 ± 2	78 ± 2*
A/G	1.75 ± 0.04	1.89 ± 0.07	1.87 ± 0.06	1.88 ± 0.05*	1.80 ± 0.07
Na ⁺ (mEq/L)	132 ± 0	133 ± 0	133 ± 0	133 ± 1	133 ± 1
K ⁺ (mEq/L)	4.9 ± 0.2	4.7 ± 0.2	4.7 ± 0.2	4.7 ± 0.3	4.6 ± 0.2
Cl ⁻ (mEq/L)	97 ± 0	96 ± 1	97 ± 0	96 ± 1	94 ± 1*

Each value represents mean ± S. E. from 10 rats.

*P<0.05 vs control

a) n=9

Table 9 Organ weight data in male rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Group	Control	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg	810mg/kg
No. of rats	10	10	10	10	9
B.W. (g)	355.3 ± 4.5	354.2 ± 6.5	343.1 ± 6.4	341.2 ± 4.6*	338.2 ± 5.5*
Brain (g)	1.98 ± 0.02	1.96 ± 0.02	1.95 ± 0.01	1.95 ± 0.02	1.93 ± 0.02
(g/100g)	0.56 ± 0.01	0.55 ± 0.01	0.57 ± 0.01	0.57 ± 0.01	0.57 ± 0.01
Heart (g)	1.08 ± 0.02	1.10 ± 0.03	1.07 ± 0.03	1.02 ± 0.02	0.95 ± 0.02*
(g/100g)	0.31 ± 0.00	0.31 ± 0.00	0.31 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.28 ± 0.01*
Spleen (g)	0.65 ± 0.03	0.62 ± 0.02	0.60 ± 0.02	0.62 ± 0.03	0.60 ± 0.02
(g/100g)	0.18 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.18 ± 0.00	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.00
Lung (g)	1.10 ± 0.03	1.10 ± 0.03	1.03 ± 0.02	1.04 ± 0.02	0.97 ± 0.02*
(g/100g)	0.31 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.29 ± 0.01*
Liver (g)	14.32 ± 0.41	13.99 ± 0.58	13.32 ± 0.54	12.63 ± 0.16*	12.87 ± 0.30*
(g/100g)	4.03 ± 0.10	3.94 ± 0.11	3.87 ± 0.11	3.70 ± 0.05*	3.80 ± 0.04
Kidney (g)	2.34 ± 0.05	2.28 ± 0.08	2.25 ± 0.06	2.32 ± 0.05	2.16 ± 0.05*
(g/100g)	0.66 ± 0.01	0.64 ± 0.02	0.66 ± 0.01	0.68 ± 0.01	0.64 ± 0.01
Thyroid (mg)	22.59 ± 1.18	22.15 ± 1.87	23.32 ± 2.32	23.57 ± 1.80	21.90 ± 1.33
(mg/100g)	6.36 ± 0.34	6.28 ± 0.56	6.82 ± 0.68	6.93 ± 0.55	6.51 ± 0.45
Thymus (mg)	523.54 ± 28.31	498.63 ± 29.23	469.52 ± 25.01	463.84 ± 23.90	474.58 ± 18.50
(mg/100g)	147.70 ± 8.26	140.37 ± 6.89	136.46 ± 5.79	135.95 ± 6.98	140.34 ± 5.05
Testis (g)	3.15 ± 0.07	3.18 ± 0.10	3.13 ± 0.07	3.09 ± 0.05	3.13 ± 0.06
(g/100g)	0.89 ± 0.02	0.90 ± 0.02	0.91 ± 0.03	0.91 ± 0.02	0.93 ± 0.02
Adrenal (mg)	57.10 ± 1.88	57.88 ± 1.61	55.95 ± 2.11	54.46 ± 2.44	57.19 ± 2.90
(mg/100g)	16.07 ± 0.46	16.40 ± 0.59	16.33 ± 0.59	15.96 ± 0.70	16.88 ± 0.72
Hypophysis (mg)	12.03 ± 0.48	12.23 ± 0.71	11.63 ± 0.86	12.86 ± 0.87	12.47 ± 1.02
(mg/100g)	3.38 ± 0.11	3.47 ± 0.22	3.38 ± 0.22	3.79 ± 0.29	3.67 ± 0.27
Cecum(A) (g)	7.19 ± 0.26	10.38 ± 0.49*	12.92 ± 0.65*	17.83 ± 0.59*	25.36 ± 1.77*
(g/100g)	2.22 ± 0.05	2.92 ± 0.11*	3.79 ± 0.23*	5.23 ± 0.18*	7.43 ± 0.41*
Cecum(B) (g)	2.14 ± 0.10	2.50 ± 0.17	2.73 ± 0.13*	3.45 ± 0.13*	3.78 ± 0.23*
(g/100g)	0.60 ± 0.03	0.70 ± 0.04	0.80 ± 0.04*	1.01 ± 0.04*	1.11 ± 0.06*
Cecum(A-B) (g)	5.78 ± 0.22	7.88 ± 0.41*	10.18 ± 0.69*	14.38 ± 0.61*	21.58 ± 1.68*

Each value represents mean ± S. E. .

Cecum(A) : with content, Cecum(B) : without content

* P<0.05 vs control

マウスに身づくろいや自発運動低下などの中枢抑制効果を示すが、その作用は nalidixic acid よりも弱いと推察している。

臨床検査では、主として 270 および 810 mg/kg 群に尿 Na⁺ 排泄低下、糞便潜血 guaiac 反応陽性、血清アルカリ性フォスファターゼ上昇、血清無機リン上昇が認められた。

尿 Na⁺ 排泄低下は、盲腸内に水とともに Na⁺ が停滞したために起った変化であろう。この点に関し、われわれは別の実験（未発表）で、飲水を与えずに一定量の流

動食の強制投与のみで飼育したラットに、DL-8280 を経口投与すると、尿 Na⁺ の排泄が低下するが、その際、盲腸内の Na⁺ は著しく増加することを観察している。

また糞便潜血反応陽性所見に関しては、本実験に用いた guaiac 反応が血液以外の物質に偽陽性を呈することが知られていることから、DL-8280 のラット糞便中の真の血液量に対する影響をしらべた（未発表）。すなわち、ラットに本剤を 17 日間投与したのち ⁵¹Cr でラベルした赤血球を静注し、糞便の放射能をカウントするとともに、その糞便の guaiac 反応を検査した。その結果、DL-

Table 10 Organ weight data in female rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Group	Control	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg	810mg/kg
No. of rats	10	10	10	10	9
B.W. (g)	221.2 ± 4.2	226.6 ± 2.3	221.0 ± 2.1	222.1 ± 3.7	224.8 ± 5.0
Brain (g)	1.87 ± 0.01	1.83 ± 0.01	1.85 ± 0.01	1.82 ± 0.01*	1.83 ± 0.01*
Brain (g/100g)	0.85 ± 0.02	0.81 ± 0.01	0.84 ± 0.01	0.82 ± 0.01	0.82 ± 0.02
Heart (g)	0.77 ± 0.02	0.78 ± 0.02	0.73 ± 0.02	0.72 ± 0.01	0.68 ± 0.02*
Heart (g/100g)	0.35 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01*	0.30 ± 0.01*
Spleen (g)	0.50 ± 0.02	0.51 ± 0.02	0.46 ± 0.01	0.48 ± 0.02	0.54 ± 0.03
Spleen (g/100g)	0.23 ± 0.01	0.22 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.22 ± 0.01	0.24 ± 0.01
Lung (g)	0.90 ± 0.04	0.89 ± 0.01	0.87 ± 0.02	0.90 ± 0.03	0.88 ± 0.03
Lung (g/100g)	0.41 ± 0.02	0.39 ± 0.01	0.40 ± 0.01	0.40 ± 0.01	0.39 ± 0.01
Liver (g)	7.87 ± 0.25	8.07 ± 0.17	7.70 ± 0.20	7.69 ± 0.28	7.99 ± 0.36
Liver (g/100g)	3.55 ± 0.07	3.56 ± 0.07	3.48 ± 0.08	3.46 ± 0.08	3.54 ± 0.09
Kidney (g)	1.53 ± 0.04	1.49 ± 0.03	1.55 ± 0.03	1.53 ± 0.04	1.65 ± 0.06
Kidney (g/100g)	0.69 ± 0.02	0.66 ± 0.01	0.70 ± 0.01	0.69 ± 0.01	0.73 ± 0.02
Thyroid (mg)	19.78 ± 0.65	21.22 ± 1.62	19.75 ± 1.08	20.42 ± 1.45	20.34 ± 1.68
Thyroid (mg/100g)	9.00 ± 0.41	9.38 ± 0.74	8.93 ± 0.47	9.20 ± 0.67	9.04 ± 0.73
Thymus (mg)	478.92 ± 21.26	479.89 ± 21.47	462.77 ± 22.21	459.01 ± 22.99	439.38 ± 13.03
Thymus (mg/100g)	216.32 ± 8.04	211.45 ± 8.31	209.71 ± 10.49	206.79 ± 9.44	195.91 ± 6.02
Ovary (mg)	80.43 ± 2.35	85.09 ± 4.24	75.53 ± 2.34	80.24 ± 3.50	76.01 ± 3.96
Ovary (mg/100g)	36.50 ± 1.38	37.53 ± 1.80	34.21 ± 1.10	36.11 ± 1.33	33.78 ± 1.47
Adrenal (mg)	68.50 ± 2.74	66.61 ± 1.79	66.82 ± 1.34	65.49 ± 1.83	69.20 ± 2.79
Adrenal (mg/100g)	31.06 ± 1.33	29.38 ± 0.67	30.24 ± 0.55	29.58 ± 1.03	30.84 ± 1.24
Hypophysis (mg)	16.50 ± 0.76	14.81 ± 0.37	15.67 ± 0.54	15.36 ± 0.90	14.89 ± 0.98
Hypophysis (mg/100g)	7.45 ± 0.30	6.53 ± 0.15*	7.10 ± 0.26	6.91 ± 0.37	6.59 ± 0.32
Cecum(A) (g)	5.44 ± 0.21	6.97 ± 0.27*	9.36 ± 0.66*	15.25 ± 0.47*	20.96 ± 0.98*
Cecum(A) (g/100g)	2.46 ± 0.08	3.08 ± 0.12*	4.24 ± 0.30*	6.86 ± 0.15*	9.31 ± 0.32*
Cecum(B) (g)	1.54 ± 0.10	1.92 ± 0.11*	2.03 ± 0.09*	2.68 ± 0.09*	3.19 ± 0.21*
Cecum(B) (g/100g)	0.69 ± 0.04	0.85 ± 0.05*	0.92 ± 0.04*	1.21 ± 0.04*	1.42 ± 0.07*
Cecum(A-B) (g)	3.90 ± 0.19	4.99 ± 0.25*	7.33 ± 0.59*	12.57 ± 0.41*	17.76 ± 0.82*

Each value represents mean ± S. E. .

Cecum(A) : with content, Cecum(B) : without content

*P<0.05 vs control

8280 投与ラットの糞便は guaiac 反応陽性を示したにも拘らず、糞便血液量は糞便 guaiac 反応陰性の対照ラットの血液量と同等であった。したがって本実験での所見は偽陽性と判断された。

血清アルカリ性フォスファターゼの上昇に関しては、DL-8280 投与によって顕著な変化を示したラットについて、その臓器由来性を neuraminidase 処理前後の電気泳動パターンを比較することにより検討した結果、小腸由来であることが確認された（未発表）。本実験では、DL-8280 投与ラットの腸管に若干の変化が認められた

ことから、腸由来のものが血清中に遊出したものと考えられる。

臓器重量に関しては、各投薬群に用量に関連した盲腸重量の増加、とくに盲腸内容物の増量が認められ、病理組織学的には盲腸吸収上皮細胞の軽度の腫大が観察された。

盲腸の拡張は、抗菌剤²⁾や高分子化合物投与時あるいは無菌動物³⁾でみられる現象であり、抗菌剤の場合、水吸収に関与する菌の減少⁴⁾あるいは粘液等の高分子を分解する菌の減少⁵⁾により、盲腸内に水や電解質が蓄積す

Table 11 Macroscopic findings in rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Sex	Male					Female				
Dose(mg/kg/day)	0	30	90	270	810	0	30	90	270	810
No. of rats	10	10	10	10	9	10	10	10	10	9
Spleen										
: white pulp, prominent	0*	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Abdominal lymph node										
: blood absorption	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Lung										
: reddish spots or plaques	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0
: brown spots	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomach										
: distension	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
: mucosa, reddish brown spots	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Cecum										
: enlargement	0	7	8	10	9	0	8	10	10	9
Liver										
: yellowish in color	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney										
: several white foci	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Uterus										
: filled with clear fluid	.	.	.	.	.	0	0	1	0	0
Thymus										
: reddish in color	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0
: red spots or plaques	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
Thyroid										
: left, atrophy	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Abdominal adipose tissue										
: decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

* Number of rats showing the changes

ると理解されている。しかし盲腸内容物を食塩液で置換した場合には電解質や水の吸収はむしろ促進しており、この現象は生体が水・電解質の恒常性を維持するための適応と考えられている⁶⁾。今回認められた盲腸吸収上皮細胞の腫大や、同時にみられた十二指腸や空腸の機能亢進像も、そのような適応現象の範疇に入るものと思われる。

もう一つの注目すべき病理組織学的変化は 810 mg/kg 群雄 2 匹の関節軟骨表層部にみられた基質の粗しょう化であった。本剤の類縁化合物である nalidixic acid や pipemidic acid が若齢動物で関節軟骨の水泡やびらんを起こすことはよく知られている⁷⁾。本剤も 4 週齢の幼若ラットにおいて同様の変化を起こすことが認められている（未発表）。今回の実験で用いた 6 週齢のラットでも、4 週齢に比べて感受性が低いとはいえ投与初期に同様の変化を生じ、投与期間中に修復に向ったものと考えられる。

以上のように本剤の投与によって各種の変化が認められたが、30~90 mg/kg では毒性上重視すべき変化は認められず、本実験条件下における最大無作用量は 90 mg/kg と推定される。

なお、本研究は昭和 56 年 1 月より昭和 57 年 1 月に実施した。

文 献

- 1) 小島 浩, 広橋正章, 桜井武男, 笠井義男, 明石 章: DL-8280 の一般薬理作用. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1148~1161, 1984
- 2) SAVAGE, D.C. & R. DUBOS: Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. *J. Exp. Med.* 128: 97~110, 1968
- 3) LOESCHKE, K.E.; E. UHLICH & R. HALBACH: Cecal enlargement combined with sodium transport stimulation in rats fed polyethylene glycol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 142: 96~102, 1973
- 4) GORDON, H.A. & S. NAKAMURA: Elevated levels of colloid osmotic pressure in cecal contents of germfree animals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 149: 46~49, 1975
- 5) HOSKINS, L.C. & N. ZAMCHECK: Bacterial degra-

Table 12 Microscopic findings in rats treated orally with DL-8280 for 4 weeks

Sex		Male					Female				
		0	30	90	270	810	0	30	90	270	810
Dose(mg/kg/day)		10	10	10	10	9	10	10	10	10	9
No. of rats											
Heart											
: interstitial histiocytic accumulation	5 (0.5)	.	.	.	.	6 (0.6)	2 (0.2)	.	.	.	1 (0.1)
Femoral marrow											
: small focus of reticular cells	0 (0)	.	.	.	.	0 (0)	1 (1)	.	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lung											
: amorphous materials and some macrophages in alveolar spaces	0 (0)	.	.	.	.	0 (0)	1 (0.2)	.	.	.	0 (0)
: mineralization of arterial wall	2 (0.2)	.	.	.	.	0 (0)	1 (0.1)	.	.	.	0 (0)
: focal hemorrhages	1 (0.1)	.	.	.	.	0 (0)	0 (0)	.	.	.	0 (0)
Salivary gland											
: parotid, small focus of chronic inflammation	2 (0.2)	.	.	.	.	0/8 (0)	0 (0)	.	.	.	1 (0.1)
Duodenum											
: swelling of goblet cells	0/9 (0)	.	.	0/9 (0)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	.	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Jejunum											
: swelling of goblet cells	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)	3 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
Cecum											
: swelling of absorptive epithelial cells	1 (0.1)	.	.	.	0 (0)	6 (0.7)	1 (0.1)	.	.	0 (0)	4 (0.4)
Liver											
: periportal hepatocytes, increase in number of vacuoles	0 (0)	.	.	.	.	0 (0)	1 (0.1)	.	.	.	0 (0)
: small fibrous foci	1 (0.1)	.	.	.	.	0 (0)	0 (0)	.	.	.	0 (0)
Pancreas											
: interstitial histiocytic accumulation	1 (0.1)	.	.	.	.	0 (0)	1 (0.1)	.	.	.	0 (0)

Table 12 (Continued)

Sex		Male					Female				
Dose(mg/kg/day)		0	30	90	270	810	0	30	90	270	810
No. of rats		10	10	10	10	9	10	10	10	10	9
Kidney											
: atrophy of proximal tubules, interstitial cell accumulation		7* (0.7)**	.	.	.	7 (0.8)	4 (0.4)	.	.	.	4 (0.4)
: eosinophilic bodies in proximal tubular epithelia		10 (1.0)	.	.	.	5 (0.6)	0 (0)	.	.	.	0 (0)
: focal chronic inflammation		0 (0)	.	.	.	1 (0.1)	0 (0)	.	.	.	1 (0.1)
: Ca deposits in tubular lumen		0 (0)	.	.	.	0 (0)	8 (0.9)	.	.	.	4 (0.7)
Testis											
: some multinuclear giant cells in seminiferous tubules		1 (0.1)	.	.	.	0 (0)	.	.	.	.	.
Epididymis											
: interstitial histiocytic accumulation		1 (0.1)	.	.	.	1 (0.1)	.	.	.	.	.
Prostate											
: interstitial histiocytic accumulation		2 (0.2)	.	.	.	0 (0)	.	.	.	.	.
Articular cartilage											
: distal epiphysis of femur, rarefaction of matrix		0 (0)	.	.	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	.	.	.	0 (0)
Articular cartilage											
: distal epiphysis of humerus, rarefaction of matrix		0 (0)	.	.	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	.	.	.	0/8 (0)
Femoral muscle											
: interstitial histiocytic accumulation with or without degenerative muscle fibers		4 (0.4)	.	.	.	4 (0.4)	4 (0.4)	.	.	.	3 (0.3)
Harderian gland											
: interstitial histiocytic accumulation		3 (0.3)	.	.	.	0 (0)	1 (0.1)	.	.	.	0 (0)

* Number of rats showing the changes

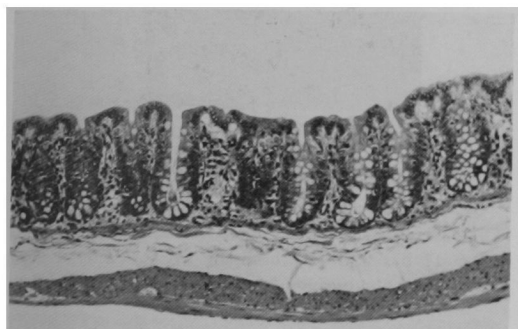
** The group mean histopathological score (0: no change(-), 1: slight(+), 2: moderate(++), 3: severe(++))

Photo. 1 Cecum from a male control rat (left) and a rat treated orally with 810 mg/kg of DL-8280 for 4 weeks (right)



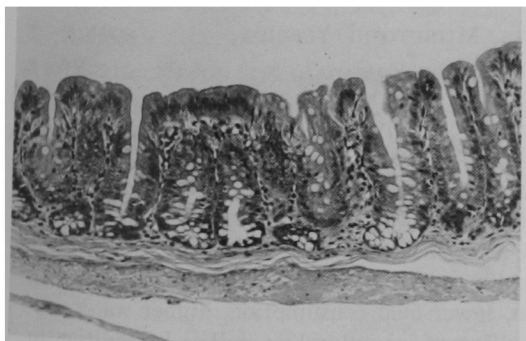
Enlargement in a treated rat

Photo. 2 Cecum from a male control rat (H-E stain, $\times 100$)



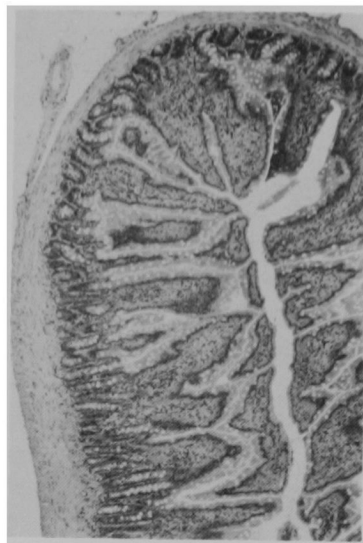
No noticeable change

Photo. 3 Cecum from a male rat treated orally with 810 mg/kg of DL-8280 for 4 weeks (H-E stain, $\times 100$)



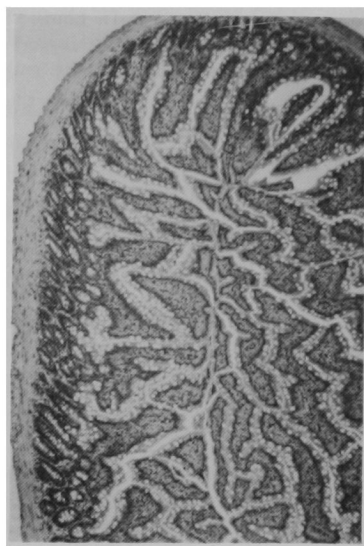
Swelling of absorptive epithelial cells

Photo. 4 Jejunum from a male control rat (H-E stain, $\times 40$)



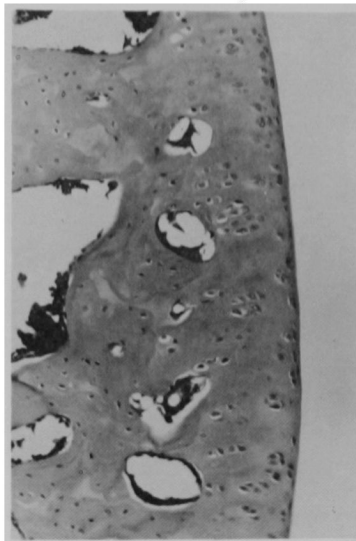
No noticeable change

Photo. 5 Jejunum from a rat treated orally with 810 mg/kg of DL-8280 for 4 weeks (H-E stain, $\times 40$)



Goblet cells swelled and increased in number

Photo. 6 Articular cartilage of femoral condyle from a male control rat (H-E stain, $\times 100$)



No noticeable change

Photo. 7 Articular cartilage of femoral condyle from a male rat treated orally with 810 mg/kg of DL-8280 for 4 weeks (H-E stain, $\times 100$)



Local rarefaction of matrix in superficial area

dation of gastrointestinal mucins. I. Comparison of mucus constituents in the stools of germfree and conventional rats. *Gastroenterol.* 54 : 210~217, 1968

- 6) LOESCHKE, K. ; U. KAUTZ & U. LÖHRS : Effects of antibiotics on caecal electrolyte transport and morphology in rats. Contribution to the pathogenesis

of antibiotic-associated diarrhoea. *Klin. Wochenschr.* 58 : 383~385, 1980

- 7) INGHAM, B. ; D.W. BRENTNALL, E.A. DALE & J.A. MCFADZEAN : Anthropathy by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridon-3-carboxylic acids. *Toxicol. Letters* 1 : 21~26, 1977

FOUR-WEEK SUBACUTE ORAL TOXICITY OF DL-8280, A NEW SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENT, IN RATS

TAKESHI ONODERA, FUJIO INAGE, MITSUYOSHI YOSHIDA,

MICHIYUKI KATO and AKIMOTO YAMADA

Research Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.

Subacute toxicity of DL-8280, a new synthetic antibacterial agent, was investigated in rats by 4-week consecutive administration of a daily dose of 30, 90, 270 or 810 mg/kg.

At a dose of 30 or 90 mg/kg, no changes were seen in rats except for cecal enlargement which might be attributed to alteration in intestinal bacterial flora. Rats treated with 270 mg/kg showed diarrhea, staring coat, growth retardation, lower food consumption, higher water consumption, lower urinary sodium excretion and swelling of jejunal goblet cells. In addition to these changes, higher serum alkaline phosphatase activity, swelling of cecal absorptive epithelial cells, swelling of duodenal goblet cells and rarefaction of articular cartilage matrix were observed in rats given 810 mg/kg.

From these results, no-effect dose of DL-8280 was considered to be 90 mg/kg under the present experimental condition.