

## Cefuroxime axetil (CXM-AX) のラットおよび ウサギにおける腎障害性試験

佐藤憲雄・江崎洋志・神崎淳二・西脇裕子・戸門洋志  
横山真二・荒井範江・香取みゆき・田村 稔  
新日本実業株式会社東京研究所

Cefuroxime (CXM) の prodrug である cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) の1回および7回経口投与によるラットにおける腎障害性並びに furosemide の併用投与によるその増強効果を、さらに1回経口投与によるウサギにおける腎障害性を検討し、cephalexin (CEX) および cefroxadine (CXD) のそれと比較した。

### 1. ラットにおける腎障害性

(1) CXM-AX, CEX および CXD それぞれ 1.0 g/kg の1回単独投与では、いずれも腎障害性を示唆する変化はみられず、さらに furosemide の併用投与においても腎障害性は惹起されなかった。

(2) 7回単独投与において、CXM-AX および CXD では腎障害性は認められなかったが、CEX では軽度な腎の機能的および器質的な変化がみられた。Furosemide の併用投与では、CXM-AX および CEX に軽度な腎障害性の惹起あるいは増強が認められた。

### 2. ウサギにおける腎障害性

CXM-AX (原末、錠剤)、CEX および CXD それぞれ 0.5 g/kg の1回投与では、いずれの抗生物質とも腎障害性を示唆する変化はみられなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester であり、経口投与後は腸管内で脱エステル化される prodrug である。Cephaloridine 等の cephem 系抗生物質において危惧される副作用の一つとして腎障害性があり<sup>1,2)</sup>、さらに利尿剤との併用投与により腎障害性が増強することが知られている<sup>3-6)</sup>。CXM については、他の注射用 cephem 系抗生物質との比較において腎障害性が低いことが既に報告されている<sup>7)</sup>が、今回著者等はラットおよびウサギを用いて、CXM-AX の経口投与における腎障害性、並びに furosemide 併用によるその増強効果を cephalexin (CEX) および cefroxadine (CXD) のそれと比較検討した。

## I. 材料および方法

### 1. 試験物質

CXM-AX 原末 (Batch No. DOP 108 RD, 英国グラクソ), CXM-AX 錠 (製造番号 38241: 250 mg (力価) 錠, 日本グラクソ), CEX (原末, 日本グラクソ), CXD (オラスポアカプセル, 日本チバガイキョー) および CXM-AX 錠の placebo 錠 (日本グラクソ) を 1% (w/v) sodium carboxymethyl cellulose (CMC) に懸濁させ、これを検体とした。なお、検体の濃度は

CXM-AX 原末および CXM-AX 錠では CXM-AX のエステル重量として、CEX および CXD では力価として、それぞれラットでは 2.5% (w/v)、ウサギでは 5% (w/v)、また placebo 錠では 2% (w/v) とした。なお、CXD はカプセルの内容物のみを使用し、furosemide はラシックス注 (日本ヘキスト) を用いた。

### 2. 使用動物

雄性 SD 系ラット (SPF) を静岡県実験動物農業協同組合より購入し、6週齢で1群 10 匹 (1回投与試験) または 12 匹 (7回投与試験) として使用した。使用時の平均体重 (最低~最高) は1回投与試験では 177 (157~201) g、7回投与試験では 184 (165~214) g であった。また、雄性日本白色在来種ウサギを市川屋より購入し、1群 5羽として使用した。使用時の平均体重 (最低~最高) は 3.21 (2.82~3.48) kg であった。なお、飼育室の環境は温度 20~26 C、湿度 40~60%、照明時間 7~19 時、換気回数 10~15 回/時に維持した。ラットはステンレス製金網ケージに、ウサギはアルマイト製ケージに収容し、飼料 (ラット; オリエンタル酵母工業製 MF, ウサギ; 日本クレア製 CR-1) および水 (紫外線処理又はフィルター濾過水道水) を自由に摂取させた。ただし1回投与試験においては検体の投与後、

7回投与試験においては最終投与後、動物を採尿ケージに個別に収容し、翌日の剖検まで絶食させた。

### 3. 群構成および投与方法

ラットを用いた試験では、1回および7回投与試験とも furosemide を併用する群としない群より成り、さらにそれぞれが1% CMC 投与対照群、水 (D.W.) 投与対照群および CXM-AX (原末)、CEX、CXD の各 1.0 g/kg 投与群で構成した (Table 1)。各群の投与容量はいずれも 40 ml/kg/day として強制経口投与した。Furosemide 併用群では、検体の経口投与後直ちに furosemide 100 mg/kg/day を皮下投与した。

ウサギを用いた試験では、1% CMC 投与対照群、D.W. 投与対照群、placebo 錠投与対照群 (0.2 g/kg) お

よび CXM-AX 錠、CXM-AX (原末)、CEX、CXD の各 0.5 g/kg 投与群で構成した。各群の投与容量はいずれも 10 ml/kg とし、1回強制経口投与した。

### 4. 検査項目および方法

いずれの試験とも採尿ケージによる採尿後、以下の検査を実施した。なお、一般状態の観察および体重測定は毎日行なった。

(1) 尿検査: ラットにおいては 22 時間の尿量を測定し、さらにウロラプスティックスⅢ(マイルス・三共)を用いて、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血を検査した。また浸透圧 (アドバンス浸透圧計)、lysozyme (Litwack 変法) およびアルカリ性フォスファターゼ活性 (ALP、一夜透析、RaBA system、中外

Table 1 Experimental groups in the nephrotoxicological study on CXM-AX, CEX and CXD in rats and rabbits

Duration (day)	Animal	Group	Dose of antibiotics (g/kg/day)	Dose of furosemide (mg/kg/day)	No. of animals used
1	Rat	Control (CMC)	—	—	10
		Control (D.W.)	—	—	10
		CXM-AX	1.0	—	10
		CEX	1.0	—	10
		CXD	1.0	—	10
		Control (CMC)	—	100	10
		Control (D.W.)	—	100	10
		CXM-AX	1.0	100	10
		CEX	1.0	100	10
		CXD	1.0	100	10
	Rabbit	Control (CMC)	—	—	5
		Control (D.W.)	—	—	5
		Control (placebo)	—	—	5
		CXM-AX tablet	0.5	—	5
		CXM-AX	0.5	—	5
		CEX	0.5	—	5
		CXD	0.5	—	5
7	Rat	Control (CMC)	—	—	12
		Control (D.W.)	—	—	12
		CXM-AX	1.0	—	12
		CEX	1.0	—	12
		CXD	1.0	—	12
		Control (CMC)	—	100	12
		Control (D.W.)	—	100	12
		CXM-AX	1.0	100	12
		CEX	1.0	100	12
		CXD	1.0	100	12

The experimental animals were administered orally the antibiotics and subcutaneously furosemide. The dose of CXM-AX is expressed by a weight of CXM-AX, and the doses of CEX and CXD are by potencies.

製薬)を測定した。また、ウサギにおいてはウロラフスティックスⅢによる尿検査を行なった。なお、ラットについては採尿時に同時に摂水量を測定した。

(2) PSP 試験: 採尿後、動物に 0.02% PSP 溶液(ラット; 10 ml/kg, ウサギ; 1 ml/kg)を静脈内投与し、60 分間の尿中排泄量を分光光度計(日立・100-20型)を用いて測定した。なお、ラットでは PSP 投与1 および2 時間前に生理食塩液 50 ml/kg を腹腔内に投与した。

(3) 血清生化学的検査: ラットでは PSP 試験終了後、ネブタール麻酔下で頸動脈より、ウサギでは採尿後、耳静脈より採血し、血清を用いて BUN およびクレアチニン(RaBA system)を測定した。

(4) 病理学的検査: 放血屠殺後、主要臓器を肉眼的に観察した。さらに腎を摘出し、湿重量の測定後、10% 緩衝ホルマリン液に固定し、常法に従いパラフィン切片とし、H. E., PAS またはコッサ染色による光顕的観察を行なった。また各群2 例の腎については、グルタールア

Table 2 Effect on renal function in rats administered singly with CXM-AX, CEX and CXD

Group	Control		CXM-AX	CEX	CXD
	CMC	D.W.			
Number of animals	10	10	10	10	10
Water intake (ml/animal)	23.5 ± 7.9 <sup>a)</sup>	27.0 ± 14.9	21.6 ± 13.2	21.7 ± 8.8 <sup>c)</sup>	18.8 ± 8.6
Urinalysis					
Volume (ml/animal)	23.5 ± 7.0	25.7 ± 9.2	19.2 ± 10.5	17.9 ± 7.9	17.3 ± 7.6
pH	6	4 <sup>b)</sup>	3	10	8
	7	6	6	0	2
	8	0	1	0	0
Protein	-	1	4	4	2
	±	9	5	3	3
	+	0	1	3	5
Glucose	-	10	10	10	10
Ketone body	-	10	10	10	10
Urobilinogen (Ehrlich-U/dl)	0.1	10	10	10	10
Occult blood	-	10	9	10	9
	±	0	1	0	1
Osmotic pressure (mOsm/kg)	317.2 ± 100.9	299.0 ± 102.7	501.2 ± 356.1	507.2 ± 293.7	483.8 ± 189.9*
Lysozyme	n.d.	10	10	10	10
ALP (K-A unit/animal)	53.9 ± 12.8	54.3 ± 15.1	52.0 ± 42.8	97.1 ± 88.9	40.0 ± 17.4
Renal function					
PSP excretion (%)	59.1 ± 13.8	64.9 ± 4.9	63.2 ± 3.1 <sup>c)</sup>	64.7 ± 5.2 <sup>c)</sup>	63.3 ± 5.7
Serum biochemistry					
BUN (mg/dl)	8.40 ± 1.49	9.31 ± 1.18	8.46 ± 1.18	8.37 ± 1.57	7.88 ± 1.09
Creatinine (mg/dl)	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.2
Kidney weight					
Absolute (g)	1.30 ± 0.12	1.31 ± 0.09	1.35 ± 0.13	1.27 ± 0.10	1.32 ± 0.14
Relative (g%)	0.86 ± 0.04	0.87 ± 0.05	0.87 ± 0.04	0.83 ± 0.04*	0.85 ± 0.05

\* :  $P < 0.05$  (from both CMC and D.W. controls)

<sup>a)</sup> : Mean ± S.D.

<sup>b)</sup> : Number of animals elicited

<sup>c)</sup> : N = 9

n.d. : Not detected

ルデヒドとオスミウム酸により固定し、Epok 包埋後超薄切し、酢酸ウラニルと鉛塩の二重染色による電顕的観察を行なった。

### 5. 統計処理

尿の半定量的検査、lysozyme および組織学的検査を除いて、等分散性の検定後、STUDENT または COCHRAN-Cox の検定を行なった。

## II. 成績

### 1. ラットにおける1回投与試験 (Table 2~4)

#### (1) 単独投与

CMC および D.W. 投与の両対照群 (以下、陰性対照群) と比較して腎障害性に関連した変化としては、CXM-AX 群では尿蛋白陽性例の出現がみられ、CEX および CXD 群でも同様な変化がみられた。その他の項目にはいずれの群にも腎障害性を示唆する変化はみられなかった (Photo. 1)。なお、CEX 群に腎相対重量の減少、CXD 群に尿浸透圧の上昇がみられた。また剖検時に CXM-AX 群の胃内に黄白色の検体様凝塊物が、さらに抗生物質を投与した全例に盲腸の拡張がみられた。

#### (2) Furosemide 併用投与

Table 3 Enhancement effect of furosemide on renal function in rats administered singly with CXM-AX, CEX and CXD

Group	Control		CXM-AX+F	CEX+F	CXD+F
	CMC+F <sup>a)</sup>	D.W.+F			
Number of animals	10	10	10	10	10
Water intake (ml/animal)	16.3+ 8.3 <sup>b)</sup>	21.2± 5.2	18.1± 5.0	23.2± 7.7	18.5± 6.7
Urinalysis					
Volume (ml/animal)	25.3± 6.8	28.4± 3.5	23.3± 4.4	25.8± 6.5	24.5± 5.8
pH	6	9 <sup>c)</sup>	10	10	10
7	1	0	0	0	0
Protein	-	8	6	3	2
±	0	4	7	8	8
+	2	0	0	0	0
Glucose	-	10	10	10	10
Ketone body	-	10	10	10	10
Urobilinogen (Ehrlich-U/dl)	0.1	10	10	10	10
Occult blood	-	9	8	10	8
±	1	1	0	1	0
+	0	1	0	1	1
Osmotic pressure (mOsm/kg)	427.7±96.2 <sup>+</sup>	347.4±53.4	416.3±51.6 <sup>+</sup>	397.2±73.8	397.6±86.1
Lysozyme n.d.	10	10	10	10	10
ALP (K-A unit/animal)	74.9±30.0	100.3±45.8 <sup>+</sup>	60.5±16.4	69.0±15.2 <sup>+</sup>	79.5±44.8
Renal function					
PSP excretion (%)	67.4± 6.5	68.0± 5.0	61.6±10.2	63.1± 6.8	65.3±10.3
Serum biochemistry					
BUN (mg/dl)	15.37± 2.00 <sup>+</sup>	15.47± 2.94 <sup>+</sup>	15.81± 1.98 <sup>+</sup>	11.53± 2.39 <sup>+</sup>	11.83± 1.33 <sup>+</sup> *
Creatinine (mg/dl)	0.7±0.1 <sup>+</sup>	0.7±0.1 <sup>+</sup>	0.8±0.2 <sup>+</sup>	0.7±0.1 <sup>+</sup>	0.6±0.1
Kidney weight					
Absolute (g)	1.39±0.09	1.41±0.10 <sup>+</sup>	1.44±0.12 <sup>+</sup>	1.43±0.11 <sup>+</sup>	1.48±0.15 <sup>+</sup>
Relative (g%)	0.90±0.04	0.92±0.05 <sup>+</sup>	0.90±0.06	0.89±0.04	0.93±0.05 <sup>+</sup>

<sup>+</sup> : P<0.05 (from both CMC and D.W. controls)

\* : P<0.05 (from both CMC+F and D.W.+F controls)

n.d. : Not detected

<sup>a)</sup> : Furosemide

<sup>b)</sup> : Mean±S.D.

<sup>c)</sup> : Number of animals elicited

Table 4 Histopathological findings in kidneys of rats administered singly with CXM-AX, CEX and CXD

	Without furosemide																			
	CMC				D.W.				CXM-AX				CEX				CXD			
	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#
Atrophy of r.t.e. <sup>1)</sup>	10 <sup>3)</sup>	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0
Necrosis of r.t.e.	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0
Regeneration of r.t.e.	7	3	0	0	6	4	0	0	8	2	0	0	7	3	0	0	6	4	0	0
PAS-positive deposition in r.t.e.	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Eosinophilic body	9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Dilation of r.t. <sup>2)</sup>	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0
Thickening of b.m. <sup>3)</sup> of r.t.	9	1	0	0	9	1	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0
Cast	10	0	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0
Congestion	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0
Hemorrhage	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0
Inflammatory infiltration	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0
Fibrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0
Calcification	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

	With furosemide																			
	CMC				D.W.				CXM-AX				CEX				CXD			
	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#
Atrophy of r.t.e. <sup>1)</sup>	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Necrosis of r.t.e.	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Regeneration of r.t.e.	7	3	0	0	7	3	0	0	7	3	0	0	8	2	0	0	6	4	0	0
PAS-positive deposition in r.t.e.	6	4	0	0	3	7	0	0	3	7	0	0	5	5	0	0	4	6	0	0
Eosinophilic body	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0
Dilation of r.t. <sup>2)</sup>	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0
Thickening of b.m. <sup>3)</sup> of r.t.	8	2	0	0	9	1	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0
Cast	9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Congestion	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hemorrhage	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Inflammatory infiltration	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Fibrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Calcification	9	1	0	0	3	2	4	1	8	1	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0

<sup>1)</sup> : Number of animals<sup>2)</sup> : Renal tubular epithelia<sup>2)</sup> : Renal tubuli<sup>3)</sup> : Basement membrane

- : No remarkable, ± : Mild, + : Moderate, # : Severe changes

陰性対照群と比較して、腎障害性と関連する変化としては、CXM-AX 群では BUN・クレアチニン・腎絶対重量の増加、遠位尿管における PAS 陽性顆粒の沈着、皮髓境界部尿管の石灰沈着等がみられたが、furosemide 対照群 (furosemide 併用の CMC および D.W. 投与の両対照群)、CEX および CXD 群でも類似の変化が認められた。さらに、これらの変化について furosemide 対照群と比較した場合、全ての抗生物質投与群において

差はみられなかった (Photo. 2)。なお、その他に CXM-AX 群の胃内に検体様凝塊物、CEX 群に BUN の低下、CXD 群に BUN の低下および腎の退色、また抗生物質を投与した全例に盲腸の拡張が認められた。

## 2. ラットにおける 7 回投与試験 (Table 5~7)

### (1) 単独投与

陰性対照群との比較において腎障害性と関連する変化は、CXM-AX 群ではみられなかった (Photo. 3) が、

Table 5 Effect on renal function in rats administered with CXM AX, CEX and CXD for 7 days

Group	Control		CXM AX	CEX	CXD
	CMC	D.W.			
Number of animals	12	12	12	12	11
Water intake (ml/animal)	18.4 ± 9.1 <sup>a)</sup>	23.6 ± 7.3	25.8 ± 15.8	28.7 ± 17.7	15.7 ± 8.2
Urinalysis					
Volume (ml/animal)	19.7 ± 6.7	23.9 ± 6.4	22.1 ± 13.6	25.6 ± 14.8	14.4 ± 5.8
pH					
6	2 <sup>b)</sup>	3	7	11	9
7	8	4	5	1	2
8	2	4	0	0	0
9	0	1	0	0	0
Protein					
-	2	2	3	5	1
±	6	7	8	3	6
+	4	3	1	3	4
#	0	0	0	1	0
Glucose					
-	12	12	12	12	11
Ketone body					
-	12	12	12	12	9
±	0	0	0	0	2
Urobilinogen (Ehrlich-U/dl)	0.1	12	12	12	11
Occult blood					
-	12	11	12	11	11
±	0	1	0	1	0
Osmotic pressure (mOsm/kg)	490.3 ± 167.2	400.1 ± 143.1	416.9 ± 160.4	452.6 ± 335.8	609.4 ± 257.0
Lysozyme positive case	n.d. 12 0	12 12 0	12 12 0	11 11 1	11 11 0
ALP (K-A unit/animal)	75.4 ± 27.5	96.6 ± 60.0	161.0 ± 118.0	128.1 ± 81.7	162.9 ± 118.7
Renal function PSP excretion (%)	61.6 ± 4.8	62.4 ± 5.3	70.2 ± 5.5*	71.3 ± 7.1*	74.2 ± 6.4*
Serum biochemistry					
BUN (mg/dl)	10.45 ± 1.43	11.35 ± 1.33	10.18 ± 1.64	12.55 ± 4.13	10.77 ± 1.75
Creatinine (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1*	0.8 ± 0.1*
Kidney weight					
Absolute (g)	1.52 ± 0.14	1.52 ± 0.13	1.57 ± 0.14	1.51 ± 0.12	1.51 ± 0.11
Relative (g%)	0.77 ± 0.04	0.78 ± 0.04	0.77 ± 0.03	0.85 ± 0.05*	0.81 ± 0.04

\* : P < 0.05 (from both CMC and D.W. controls)

<sup>a)</sup> : Mean ± S.D.

<sup>b)</sup> : Number of animals elicited

n.d. : Not detected

CEX 群ではクレアチニン・腎相対重量の増加, 腎の退色および組織学的に尿管腔の拡張等が, CXD 群ではクレアチニンの増加および腎の退色がみられた。なお, その他には抗生物質投与群に PSP 排泄率の増加, 一般状態の変化として軟便または下痢等, 剖検所見として盲腸の拡張等が, また CXM-AX 群では胃内に検体様凝塊物が, CEX 群では体重の増加抑制がそれぞれみられた。

## (2) Furosemide 併用投与

陰性対照群と比較して腎障害性と関連する変化としては, CXM-AX 群では BUN・腎重量の増加, 腎の退色, 尿管上皮の萎縮を伴った管腔の拡張 (Photo. 4: 電顕的には近位尿管上皮の萎縮および刷子縁の乱れ), 尿管上皮の再生, 遠位尿管上皮内 PAS 陽性顆粒の沈着および皮髄境界部尿管上皮における石灰沈着とこれに伴う上皮の壊死がみられたが, furosemide 対照群, CEX および CXD 群でも類似の変化がみられ, CXD 群

Table 6 Enhancement effect of furosemide on renal function in rats administered with CXM-AX, CEX and CXD for 7 days

Group	Control		CXM-AX+F	CEX+F	CXD+F
	CMC+F <sup>a)</sup>	D.W.+F			
Number of animals	12	12	12	12	12
Water intake (ml/animal)	21.6 ± 6.3 <sup>b)</sup>	20.5 ± 4.8	19.0 ± 5.1	23.6 ± 8.3	24.8 ± 10.6
Urinalysis volume (ml/animal)	26.9 ± 5.6	26.1 ± 4.5	22.2 ± 5.5	26.9 ± 9.7	29.4 ± 9.4
pH					
6	6 <sup>c)</sup>	3	8	11	11
7	5	7	4	1	1
8	1	2	0	0	0
9	0	0	0	0	0
Protein					
-	3	3	5	6	4
±	8	8	7	4	8
+	1	1	0	1	0
#	0	0	0	1	0
Glucose					
-	12	12	12	12	12
Ketone body					
-	12	12	12	12	12
Urobilinogen (Ehrlich-U/dl)					
0.1	12	12	12	12	12
Occult blood					
-	9	11	11	11	12
±	2	1	1	1	0
+	1	0	0	0	0
Osmotic pressure (mOsm/kg)	443.1 ± 88.9	450.3 ± 44.4	459.6 ± 77.1	425.4 ± 146.6	375.6 ± 94.9
Lysozyme					
n.d.	12	12	12	11	12
positive case	0	0	0	1	0
ALP (K·A unit/animal)	140.6 ± 45.5	145.8 ± 30.1 <sup>+</sup>	117.3 ± 43.0	148.2 ± 72.6	239.3 ± 120.1 <sup>**</sup>
Renal function PSP excretion (%)	65.7 ± 15.5	66.3 ± 7.2 <sup>d)</sup>	77.1 ± 5.8 <sup>**</sup>	75.7 ± 14.4 <sup>+</sup>	71.9 ± 10.9 <sup>+</sup>
Serum biochemistry BUN (mg/dl)	13.25 ± 1.55 <sup>+</sup>	16.06 ± 2.06 <sup>+</sup>	25.30 ± 9.71 <sup>**</sup>	22.01 ± 11.87 <sup>+</sup>	16.64 ± 4.20 <sup>d)</sup>
Creatinine (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1 <sup>d)</sup>	0.7 ± 0.1 <sup>d)</sup>
Kidney weight Absolute (g)	1.62 ± 0.06 <sup>+</sup>	1.64 ± 0.17	1.66 ± 0.14 <sup>+</sup>	1.62 ± 0.21	1.54 ± 0.11 <sup>d)</sup>
Relative (g%)	0.96 ± 0.06 <sup>+</sup>	0.94 ± 0.06 <sup>+</sup>	1.00 ± 0.13 <sup>+</sup>	1.03 ± 0.10 <sup>+</sup>	0.96 ± 0.09 <sup>d)</sup>

<sup>+</sup>: P < 0.05 (from both CMC and D.W. controls)

<sup>\*\*</sup>: P < 0.05 (from both CMC+F and D.W.+F controls)

n.d.: Not detected

<sup>d)</sup>: Furosemide

<sup>b)</sup>: Mean ± S.D.

<sup>c)</sup>: Number of animals elicited

<sup>d)</sup>: N = 11

Table 7 Histopathological findings in kidneys of rats administered with CXM AX, CEX and CXD for 7 days

	Without furosemide																			
	CMC				D.W.				CXM-AX				CEX				CXD			
	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#
Atrophy of r.t.e. <sup>1)</sup>	12 <sup>2)</sup>	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	10	2	0	0	11	0	0	0
Vacuolization of r.t.e.	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	11	1	0	0	11	0	0	0
Necrosis of r.t.e.	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	11	0	0	0
Regeneration of r.t.e.	10	2	0	0	9	3	0	0	8	4	0	0	8	4	0	0	10	1	0	0
Hyaline droplets in r.t.e. of papilla	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	11	0	0	0
PAS-positive deposition in r.t.e.	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	11	0	0	0
Dilation of r.t. <sup>2)</sup>	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	10	2	0	0	11	0	0	0
Thickening of b.m. <sup>3)</sup> of r.t.	11	1	0	0	11	1	0	0	11	1	0	0	11	1	0	0	11	0	0	0
Cast	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	11	0	0	0
Inflammatory infiltration	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	11	0	0	0
Fibrosis	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	11	0	0	0
Calcification	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	11	0	0	0

	With furosemide																			
	CMC				D.W.				CXM-AX				CEX				CXD			
	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#
Atrophy of r.t.e. <sup>1)</sup>	9	2	1	0	5	7	0	0	1	7	4	0	5	6	1	0	8	4	0	0
Vacuolization of r.t.e.	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0
Necrosis of r.t.e.	8	4	0	0	6	6	0	0	6	6	0	0	6	6	0	0	8	4	0	0
Regeneration of r.t.e.	5	6	1	0	4	8	0	0	0	6	6	0	3	8	1	0	4	8	0	0
Hyaline droplets in r.t.e. of papilla	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	11	0	1	0	12	0	0	0
PAS-positive deposition in r.t.e.	8	4	0	0	6	6	0	0	9	3	0	0	8	3	1	0	11	1	0	0
Dilation of r.t. <sup>2)</sup>	9	2	1	0	5	7	0	0	1	7	4	0	5	7	0	0	8	4	0	0
Thickening of b.m. <sup>3)</sup> of r.t.	12	0	0	0	11	1	0	0	11	1	0	0	11	1	0	0	12	0	0	0
Cast	12	0	0	0	12	0	0	0	11	1	0	0	11	1	0	0	12	0	0	0
Inflammatory infiltration	11	1	0	0	11	1	0	0	9	3	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0
Fibrosis	12	0	0	0	11	1	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0
Calcification	0	7	5	0	0	4	8	0	0	4	5	3	0	7	3	2	1	7	3	1

<sup>1)</sup> : Number of animals<sup>2)</sup> : Renal tubular epithelia    <sup>3)</sup> : Basement membrane

- : No remarkable,    ± : Mild,    + : Moderate,    # : Severe changes

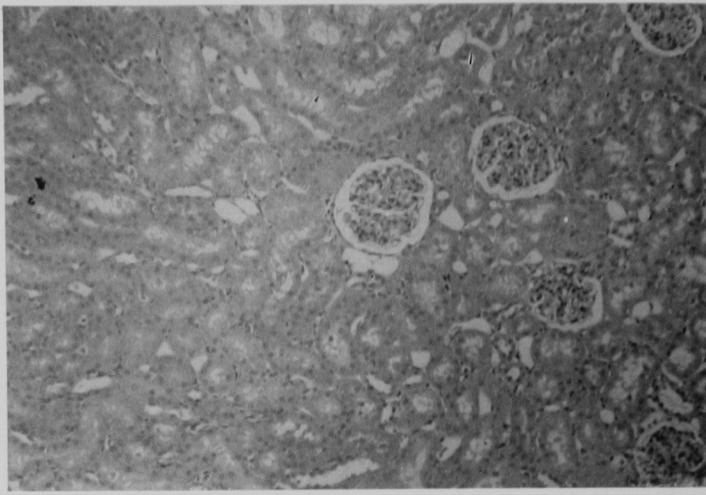


Photo. 1 Kidney (Rat, CXM-AX  
1.0 g/kg, Single admini.)  
No remarkable changes  
H. E.  $\times 100$

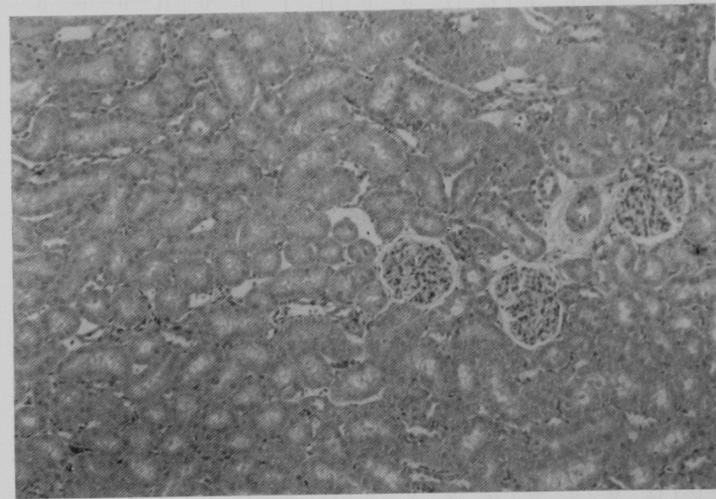


Photo. 2 Kidney (Rat, CXM-AX  
1.0 g/kg + Furosemide,  
Single admini.)  
No remarkable changes  
H. E.  $\times 100$

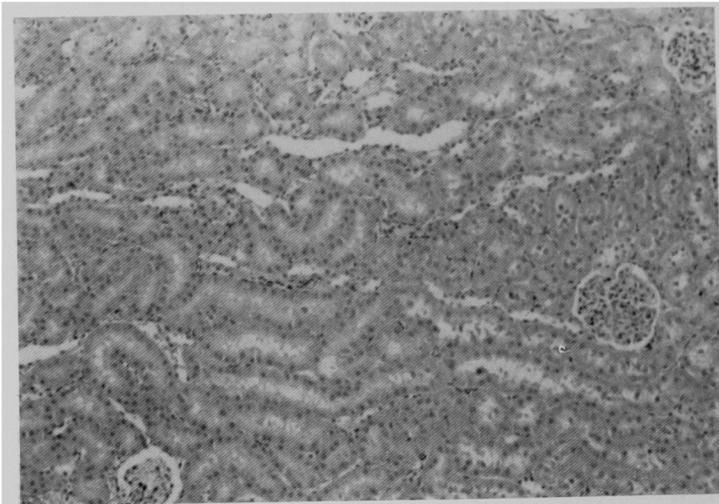


Photo. 3 Kidney (Rat, CXM-AX  
1.0 g/kg, 7-day admini.)  
No remarkable changes  
H. E.  $\times 100$

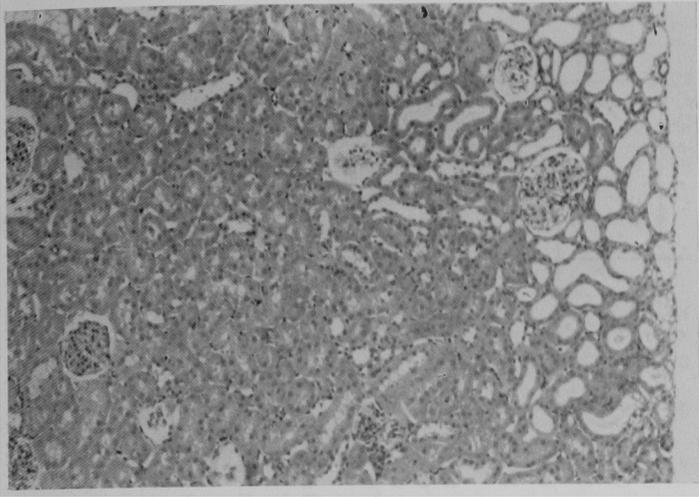


Photo. 4 Kidney (Rat, CXM-AX 1.0 g/kg + Furosemide, 7-day admini.)  
Dilation of the renal tubuli and atrophy of the proximal tubular epithelia  
H. E.  $\times 100$

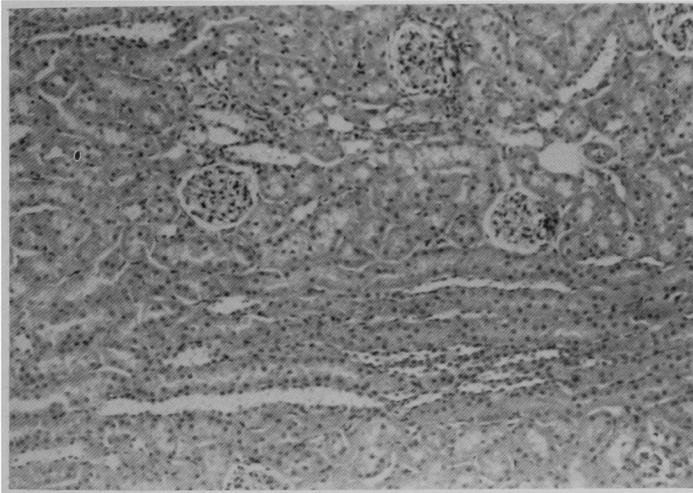


Photo. 5 Kidney (Rabbit, CXM-AX 0.5 g/kg, Single admini.)  
No remarkable changes  
H. E.  $\times 100$

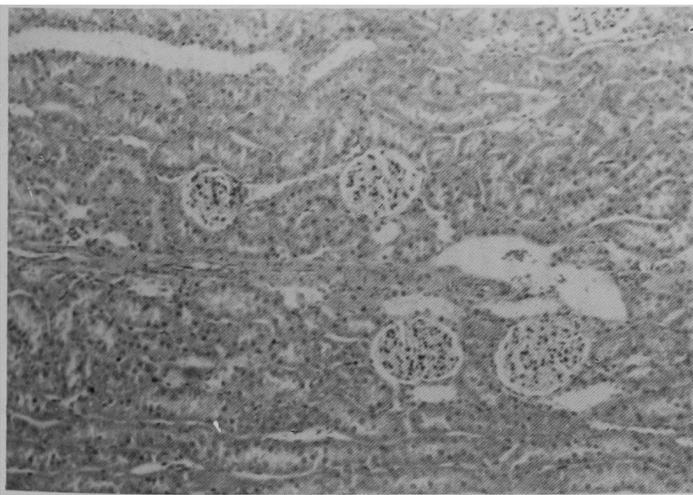


Photo. 6 Kidney (Rabbit, CXM-AX tablet 0.5 g/kg, Single admini.)  
No remarkable changes  
H. E.  $\times 100$

Table 8 Effect on renal function in rabbits administered singly with CXM-AX, CEX and CXD

	No. of animals	Control				CXM-AX tablet	CXM-AX	CEX	CXD
		CMC		Placebo					
		D.W.	Placebo	D.W.	Placebo				
Urinalysis									
pH	6	2 <sup>a)</sup>	1	0	0	0	0	0	
	7	0	0	1	3	2	0	3	
	8	3	3	2	0	1	2	2	
	9	0	1	2	2	2	3	0	
Protein	-	3	2	5	5	5	3	4	
	±	1	3	0	0	0	2	1	
	+	1	0	0	0	0	0	0	
Glucose	-	5	5	5	5	5	5	5	
Ketone body	-	5	5	5	5	5	5	5	
Urobilinogen (Ehrlich-Unit dl)	0.1	5	5	5	5	5	5	5	
Occult blood	-	3	4	5	5	5	4	5	
	±	1	1	0	0	0	1	0	
	+	0	0	0	0	0	0	0	
	+	1	0	0	0	0	0	0	
Serum biochemistry									
BUN (mg/dl)	18.24±2.68 <sup>b)</sup>	20.70±3.15	19.19±1.43	22.43±2.55 <sup>*,#</sup>	19.14±2.34	20.28±3.98	21.02±1.98		
Creatinine (mg/dl)	1.3±0.2	1.1±0.1	1.3±0.2	1.3±0.2	1.2±0.2	1.4±0.3	1.4±0.2		
PSP excretion (%)	72.7±4.1 <sup>d)</sup>	72.5±8.1 <sup>d)</sup>	73.6±7.4	78.6±4.6	77.2±7.3	80.3±5.7	76.6±8.8 <sup>e)</sup>		
Kidney weight Absolute (g)	16.10±0.66	15.78±2.23	15.84±2.18	15.08±0.83	15.48±2.26	15.52±2.22	14.74±1.68		
Relative (g%)	0.53±0.04	0.51±0.05	0.52±0.08	0.50±0.03	0.51±0.07	0.52±0.08	0.47±0.07		

\* : P&lt;0.05 (compared with CMC control)

# : P&lt;0.05 (compared with placebo control)

<sup>a)</sup> : No. of animals elicited<sup>b)</sup> : Mean±S.D.<sup>c)</sup> : N=3<sup>d)</sup> : N=4

Table 9 Histopathological findings in kidneys of rabbits administered singly with CXM-AX, CEX and CXD

	Control						CXM-AX tablet	CXM-AX	CEX	CXD		
	CMC		D.W.		Placebo							
	-	±	-	±	-	±					-	±
Thickening of Bowman's capsule	4 <sup>a)</sup>	1	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0
Atrophy of renal tubular epithelia	4	1	5	0	5	0	3	2	5	0	5	0
Regeneration of renal tubular epithelia	3	2	5	0	4	1	5	0	5	0	4	1
Fatty deposition in renal tubular epithelia	4	1	4	1	3	2	4	1	5	0	4	1
Dilation of renal tubuli	4	1	5	0	5	0	3	2	5	0	5	0
Thickening of basement membrane in renal tubuli	4	1	5	0	5	0	5	0	5	0	4	1
Casts	4	1	5	0	4	1	5	0	5	0	5	0
Congestion	4	1	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0

<sup>a)</sup>: Number of animals      - : No remarkable changes  
 ± : Mild changes

では尿中 ALP 活性の上昇もみられた。

さらに、これらの変化について furosemide 対照群と比較した場合、CXM-AX 群では BUN の増加、尿細管上皮の萎縮を伴った管腔の拡張、尿細管上皮の再生および皮髄境界部尿細管上皮における石灰沈着、CEX 群では CXM-AX 群と同様な石灰沈着がそれぞれ軽度ではあるが增強してみられた。また、CXD 群では尿中 ALP 活性の上昇がみられた。なお、その他の変化として、抗生物質投与群に軟便または下痢、盲腸の拡張等、さらに CXM-AX 群では胃内に検体様凝塊物がみられ、一部にはこれに起因すると思われる胃潰瘍も認められた。

### 3. ウサギにおける 1 回投与試験 (Table 8, 9)

CXM-AX 群には腎障害性に関連した変化はみられなかった (Photo. 5)。CXM-AX 錠群では、1% CMC 投与対照群および placebo 投与対照群に比較して BUN の増加がみられたが、これは D. W. 対照群とは差がみられず、また病理組織学的変化もみられなかった (Photo. 6)。また CEX および CXD 群についても CXM-AX 群と同様に腎障害性を示唆する変化はみられなかった。なお、CXM-AX および CXM-AX 錠群で胃内に検体様凝塊物とこれに起因すると思われる胃の充血、出血あるいは潰瘍等が認められた。

### III. 考 察

Cephem 系抗生物質の副作用としては腎障害が危惧されており、経口用 cephem 系抗生物質である CXM-AX の安全性試験の一環として、ラットおよびウサギに

おける腎障害性並びに furosemide との併用投与によるその増強効果について検討した。

ラットを用いた試験では、CXM-AX 1.0 g/kg の 1 回単独経口投与では、CEX および CXD 群と同様に、腎障害性に関連した変化として尿蛋白陽性例の出現がみられたが、この程度の陽性例は正常動物でもしばしば認められるものであり、とくに腎障害性を示唆するものとは思われない。また、CEX 群にみられた腎相対重量の減少については、腎障害性に関連する変動は一般に増加であり、かつ病理組織学的変化もみられなかったことより、また CXD 群にみられた尿浸透圧の上昇については摂水量、尿量の低値に関連したものと考えられ、病理組織学的変化もみられなかったことより、これらは腎障害性を示すものと考えられなかった。従って、CXM-AX、CEX および CXD 群とも 1 回単独投与では、腎障害性を示唆する変化は認められなかった。

また、furosemide との併用 1 回投与においては、CXM-AX 群では、陰性対照群と比較して BUN の増加等の変化がみられたが、furosemide 対照群との間に差がみられなかったことより、CXM-AX では furosemide を併用投与しても腎障害性は惹起されなかった。また、CEX および CXD 群でも、CXM-AX 群と同様の比較により、これらの抗生物質においても furosemide の併用投与により腎障害性は惹起されなかった。なお、CEX および CXD 群に BUN の低下あるいは腎の退色がみられたが、これらは毒性学的に意義のない、あるいは

は組織学的に変化のないものであることより、腎障害性を示唆する変化とは考えられなかった。

抗生物質の7回単独投与では、CXM-AX 群には腎障害性を示唆する変化は認められなかったが、CEX 群では軽度ではあるが腎の機能的および器質的变化が惹起された。なお、CEX および CXD 群にクレアチニンの有意な変化がみられたが、これは異常値とは思われなかった。また、CXD 群でみられた腎の退色には組織学的変化は伴わなかった。

Furosemide 併用の7回投与では、陰性対照群と比較して、furosemide 対照群を含む、全ての投与群で腎の機能的および器質的变化がみられたが、このうち furosemide の併用による腎障害性としては、CXM-AX 群ではBUNの増加および腎の器質的变化が惹起され、CEX 群では腎の器質的变化の軽度な増強が認められた。しかし、CXD 群では furosemide の併用においても腎障害性を示唆する変化はみられなかった。従って、CXM-AX および CEX の連続投与においては furosemide の併用投与により腎障害性は軽度ではあるが惹起あるいは増強されることが認められた。

一方、ウサギにおける試験においては、CXM-AX 錠群でBUNの増加がみられたが、D.W. 投与対照群との間に有意差がみられないこと等より、これは正常範囲内の変動と思われたため、本試験においてはいずれの抗生物質にも腎障害性は認められなかった。

以上の成績は、(1) ラットにおいては、CXM-AX 1.0 g/kg の1回単独投与では腎障害性は認められず、また furosemide との併用投与でも惹起されないこと、(2)

単独での7回投与でも同様に腎障害性は認められないが、furosemide との併用連続投与では、軽度ではあるが腎障害性が惹起されること、(3) ウサギにおいては0.5 g/kg の1回投与で腎障害性は認められないことを示している。

試験実施期間：1983年10月～12月

#### 文 献

- 1) LAWSON, D. H., et al.: The nephrotoxicity of cephaloridine. *Postgrad. Med. J.* 46: 36~38, 1970
- 2) 戸門洋志, 他: Cephaloridine によるラット腎近位尿細管上皮の壊死, 再生機転の検討。第18回日本実験動物学会, 神戸, 1983
- 3) DODDS, M. G. & R. D. FOORD: Enhancement by potent diuretics of renal tubular necrosis induced by cephaloridine. *Br. J. Pharmac.* 40: 227~236, 1970
- 4) LAWSON, D. H., et al.: Effect of furosemide on antibiotic-induced renal damage in rats. *J. Infect. Dis.* 126: 593~600, 1972
- 5) 古浜和久, 他: Cefoxitin の安全性に関する研究, 第3報 Cefoxitin, Cephalothin, Cephaloridine の利尿剤または血漿増量剤併用時におけるラット腎障害性。 *Chemotherapy* 26: 195~203, 1978
- 6) 田村 稜, 他: Cefotaxime の安全性に関する研究 (XI) 腎障害性の他剤との比較並びに furosemide および glycerol 併用による増強効果。 *Chemotherapy* 31 (S-3): 997~1015, 1983
- 7) 伊藤隆太, 他: 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 (S-6), 209~244, 1979

## NEPHROTOXICOLOGICAL STUDY ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN RATS AND RABBITS

NORIO SATO, HIROSHI EZAKI, JUNJI KAMIZAKI, HIROKO NISHIWAKI,  
HIROSHI TOKADO, SHINJI YOKOYAMA, NORIE ARAI,  
MIYUKI KATORI and JOH TAMURA

Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

Effects of cefuroxime axetil (CXM-AX), a prodrug of cefuroxime, on rat and rabbit kidneys were investigated and compared with those of cephalexin (CEX) and cefroxadine (CXD). The results were as follows :

### 1. Effects on rat kidneys

(1) A single oral administration of 1.0 g/kg of CXM-AX, CEX and CXD induced no toxicological change in kidneys. Also concurrent treatment with furosemide did not induced any toxicological finding in kidneys.

(2) No renal change was induced by 7-day administration of CXM-AX or CXD. However, functional and morphological changes in kidneys were induced by CEX.

(3) In combination with furosemide for 7 days, functional and morphological changes in kidneys were induced by CXM-AX and were slightly enhanced by CEX. However, no nephrotoxicity was induced by CXD combined with furosemide.

### 2. Effects on rabbit kidneys

A single oral administration of 0.5 g/kg of CXM-AX, CXM-AX tablet, CEX or CXD induced no toxicological change in kidneys.