

7432-S のウサギでの腎毒性試験

小林文彦・小川幹男・松浦 稔・吉崎敏夫

塩野義製薬株式会社研究所*

7432-S または 7432-S の Na 塩 (7432-S · Na) の 1000 mg/kg をウサギに 1 回経口または静脈内投与して腎毒性の有無を調べた。得られた成績は次の如く要約される。

1. 7432-S 経口投与および 7432-S · Na 静脈内投与群とも摂餌量は、有意に減少し、体重の増加抑制傾向がみられた。

2. 7432-S 経口投与群では、尿の酸性化、血漿中のクレアチニン、総コレステロール値などがやや高かったが、病理学的検査で腎毒性を反映した変化は認められなかった。

3. 7432-S · Na 静脈内投与群の腎臓では、4 例中 3 例に軽度から中等度の近位尿細管上皮細胞の壊死がみられた。これらの例では、尿中に蛋白や糖および顆粒円柱がみられた。また、血液生化学検査では、中等度の近位尿細管上皮細胞壊死例のみに血漿中のクレアチニンおよび尿素窒素の上昇傾向がみられたが、対照群との有意差はなかった。

4. 従って、ウサギでは、7432-S 1000 mg/kg の 1 回経口投与で腎毒性の発現はみられず、7432-S · Na 1000 mg/kg の静脈内投与でのみ病理学的に弱い腎毒性が認められた。

Key words : セフェム系抗生物質, 7432-S, 腎毒性, ウサギ

7432-S は、塩野義研究所で合成された、経口投与で有効なセフェム系の抗生物質である。7432-S のラットやイヌでの急性¹⁾・亜急性毒性試験^{2, 3)}はすでに報告され、安全性の高いことが確認されている。また、7432-S の Na 塩 (以下 7432-S · Na) をラット静脈内に投与して急性毒性¹⁾を調べても、著明な毒性は認められていない。今回、7432-S の安全性評価の一環として、抗生物質による腎毒性に対して感受性の高いウサギを用いて 7432-S の経口および 7432-S · Na の静脈内投与による腎毒性試験を実施した。

(実験期間: 1986 年 11 月~1988 年 4 月)

I. 実験材料および方法

1. 実験動物および飼育条件

1) 動物: 12 週齢の日本白色種ウサギ (KBL: JW, SPF, 北山ラベス) 雄 20 匹を購入した (入荷時体重: 2.42-2.63 kg, 入荷日 1986 年 11 月 18 日)。これらの動物は 2 週間の予備飼育後、実験飼育室に移動した。

2) 飼育条件: 動物はアルミ製ケージ (W40×D55×H35 cm) に 1 匹ずつ収容し、さらに 1 週間の馴化飼育を行ったのち、15 週齢で実験に用いた。動物は、全実験期間を通じて、室温 23±1℃, 相対湿度 55±10%, 新鮮空気による 15 回/時間の換気、午前 8 時から 12 時

間照明に条件設定されたバリア環境飼育室で飼育した。

飼料は、ウサギ用固形飼料 (CR-1, 日本クレア) をオートクレーブ処理 (121℃, 7 分間) して 1 日 200 g/動物を与えた。飲料水は、豊中市上水を口径 30 μ および 3 μ フィルターで濾過後、流水殺菌燈を照射して自動給水装置で自由摂取させた。

2. 試験物質および投与検体調製法

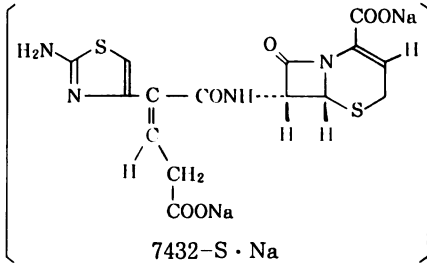
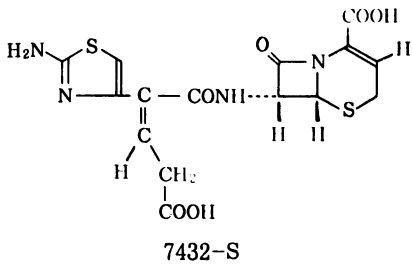
1) 被験物質: 7432-S は、Fig. 1 に示す化学構造および化学名を有する淡黄褐色の結晶性粉末 (Lot No. 55806, 力価: 871 μg/mg) で、7432-S · Na は、7432-S を Na 塩にした凍結乾燥品 (Lot No. 50914, 力価: 800.3 μg/mg) である。7432-S は使用まで 8℃以下に密栓、遮光条件下、7432-S · Na は、-20℃以下、密栓、遮光条件下で保存した。

2) 検体調製法

a) 経口投与用: 7432-S は、5%アラビアゴム (Lot No. 608J5032, 関東化学) 水溶液を媒体として、乳棒、乳鉢を用いて 25W (力価)/V%懸濁液に調製した。

b) 静脈内投与用: 7432-S · Na は、注射用蒸留水 (製造番号 6E780, 大塚製薬) で 25W (力価)/V%水溶液を調製し、さらに口径 0.45 μ ミリポアフィルター (日本ミリポアフィルター工業) で濾過して投与検体とした。

*〒561 豊中市二葉町 3-1-1



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4-carboxy-2-butenylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4, 2, 0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

両投与検体は、いずれも調製後3時間以内に投与した。

3. 投与量、投与方法および群構成

1) 投与量およびその設定根拠：セファロsporin系抗生物質である Cefazolin は、1000 mg/kg のウサギへの1回静脈内投与で明らかな腎毒性を示し^{3,7)}、腎毒性の基準対照薬として比較検討されている^{4~7)}。本試験においても、7432-S · Na 1000 mg/kg 1回静脈内投与および7432-S 1000 mg/kg 経口投与で腎毒性を検討した。

2) 投与方法：7432-S の臨床投与経路は内服が予定されているので、経口投与群を設定した。また、投与検体の全量を血中に入れた場合の影響を検討するため、7432-S · Na の静脈内投与群を設定した。経口投与は、ネラトンカテーテル（出雲ゴム）を用いて強制的に胃内に投与し、静脈内投与は、ペリスタミニポンプを用いてウサギ耳介静脈内に0.67 ml/min. (40 ml/hr) の投与速度で投与した。経口投与群および静脈内投与群ともに投与容量は4 ml/kg とした。対照群には、5%アラビアゴム (Lot No. 608J5032, 関東化学) 水溶液を経口投与、または、生理食塩液 (製造 No. 5G79N, 大塚製薬) を静脈内投与した。

3) 群構成：ウサギは、投与7日前に体重別層化無作為抽出法によって、1群4匹ずつの4群に群分けし、耳

介に一連番号の耳標を付けて個体識別を行った。投与時のウサギ体重は2.80~3.48 kg であった。

4. 検査項目

1) 一般状態、体重および摂餌量：一般状態は毎日1~2回観察し、体重は、検体投与前に1回 (Day-5, 検体投与日を Day 0 とする)、検体投与後は毎日測定した。摂餌量は、検体投与前1回 (Day-5)、検体投与後は毎日測定した。

2) 尿検査：検体投与前1回 (Day-5) および投与1日後 (Day 1)、2日後 (Day 2) に導尿カテーテル (Rob-Nel® catheter) を用いて膀胱尿を午前中に採取し、色調、pH (pH 試験紙, 東洋濾紙)、蛋白 (煮沸法)、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン (BM テスト · 8 II, 塩野義) および比重 (手持屈折計, アタゴ) を検査した後、尿沈渣を顕微鏡的に観察した。

3) 血液生化学検査：検体投与5日前 (Day-5, 前値) および投与3日後 (Day 3) に外頸静脈からヘパリン添加真空採血管 (テルモ) を用いて5 ml 採血し、遠心分離後、血漿中の下記成分を Technicon SMAC III (C9100) システムを用いて測定した。測定項目は、グルコース (ヘキソキナーゼ法)、アルブミン (BCG 法)、総タンパク質 (ビウレット法)、クレアチニン (JAFFÉ 法)、尿素窒素 (ジアセチルモノオキシム法)、GOT (UV 法)、GPT (UV 法)、ALP (BESSEY-LOWRY 法)、LDH (UV 法)、総コレステロール (酵素法)、総ビリルビン (アルカリアゾビリルビン法)、Na (イオン選択ガラス電極法)、K (イオン選択バリノマイシン電極法)、Cl (チオシアン酸第二水銀法)、Ca (クレゾールフタレインコンプレクソン法) である。

4) 器官・組織重量および病理組織学的検査：ウサギを検体投与3日後 (Day 3) にペントバルビタール Na (Somnopentyl®, Pitman-Moore) 麻酔下に頸動脈より放血、致死させ、諸器官・組織を肉眼的に観察後、腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、胸腺、副腎、盲腸 (内容物除去後) の各重量を測定した。また、盲腸については重量測定前に内容物を含んだ状態でラセン溝に平行な最大径をノギスを用いて測定した。これら器官・組織は10%中性緩衝ホルマリン溶液に固定した。腎臓についてのみ、常法によりパラフィン包埋、薄切後、ヘマトキシリン・エオジン染色とコッサ染色組織標本を作製し、光顕的に観察した。

5. 統計学的解析

数値データについては平均値と標準誤差を計算し、各投与群と対照群の平均値の差の検定には、まず、等分散検定を行い、等分散仮説が棄却される時は COCHRAN-

Table 1. Body weight changes in male rabbits given oral or intravenous administration of 7432-S or 7432-S · Na

Compound	Dose (mg/kg)	Route	No. of rabbits	Day of administration ^{b)}				
				-5	0	1	2	3
Control (5% gum arabic)	-	P.O.	4	3.05 ^{a)} ±0.09	3.17 ±0.10	3.16 ±0.10	3.19 ±0.11	3.22 ±0.10
7432-S	1000	P.O.	4	3.06 ±0.09	3.21 ±0.11	3.18 ±0.10	3.13 ±0.10	3.12 ±0.11
Control (saline)	-	I.V.	4	3.08 ±0.08	3.26 ±0.08	3.24 ±0.14	3.23 ±0.08	3.28 ±0.08
7432-S · Na	1000	I.V.	4	3.03 ±0.04 (N=3)	3.07 ±0.09	2.97 ±0.08	3.00 ±0.10	3.01 ±0.11

a) Mean ± S.E. b) Day 0 : Day of administration

Table 2. Food consumptions in male rabbits given oral or intravenous administration of 7432-S or 7432-S · Na

Compound	Dose (mg/kg)	Route	No. of rabbits	Day of administration ^{b)}				
				-5	0	1	2	3
Control (5% gum arabic)	-	P.O.	4	176 ^{a)} ±12	175 ±10	163 ±13	167 ±13	163 ±14
7432-S	1000	P.O.	4	160 ±13	173 ±12	87* ±18	9** ±4	16** ±3
Control (saline)	-	I.V.	4	188 ±6	194 ±4	170 ±9	162 ±8	174 ±9
7432-S · Na	1000	I.V.	4	169 ±16 (N=3)	176 ±15 (N=3)	83 ±28	90 ±28	86* ±24

a) Mean ± S.E. b) Day 0 : Day of administration

*, ** Statistically significant against control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

COX の検定を、棄却されない時は STUDENT の t 検定を行った。

II. 実験成績

1. 一般状態

7432-S の経口および 7432-S · Na の静脈内投与群ともに死亡例はなく、著明な中毒症状もみられなかった。

ただ、7432-S · Na 静脈内投与群の 1 例 (D13M) で、投与局所の軽度から中等度な浮腫が投与直後から翌日にかけて認められ、その後、投与局所の浮腫は軽減したものの痂皮形成もみられた。また、本投与群の他の 1 例 (D14M) では、投与翌日に左股関節の軽度な脱臼によると思われる不自然な歩行が投与 3 日後まで継続してみられた。

Table 3. Urinalysis in male rabbits before and during oral or intravenous administration of 7432-S or 7432-S · Na

Compound	Control (5% gum arabic)					7432-S					Control (saline)					7432-S · Na				
	A1M	A2M	A3M	A4M	A4M	B5M	B6M	B7M	B8M	B8M	C9M	C10M	C11M	C12M	C12M	D13M	D14M	D15M	D16M	
Dose(mg/kg)	-					1000					-					1000				
Rabbit No.	A1M	A2M	A3M	A4M	A4M	B5M	B6M	B7M	B8M	B8M	C9M	C10M	C11M	C12M	C12M	D13M	D14M	D15M	D16M	
Color	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	*	N	N	N	
pH	8.2	8.2	8.2	7.8	8.2	8.2	8.4	8.2	8.2	8.2	7.8	7.8	8.2	8.6	8.6	*	8.6	8.2	8.6	
	1	8.2	8.4	8.4	8.2	8.0	6.6	8.2	5.6	5.6	8.4	8.6	8.2	8.6	8.2	8.2	8.0	8.2	8.4	
	2	8.4	8.6	8.2	8.4	5.4	5.6	6.4	5.0	5.0	8.2	8.6	8.2	8.2	8.2	8.2	5.4	8.6	8.6	
Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2+	+	±	
Glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2+	2+	2+	
Ketone body	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Occult blood	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
	2	-	-	-	-	-	2+	-	-	-	-	-	-	2+	-	+	+	-	-	
Urobilinogen	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	*	±	±	±	
	1	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
	2	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
Specific gravity	-	1.049	1.029	1.042	1.030	1.038	1.040	1.030	1.027	1.020	1.023	1.032	1.030	1.030	1.030	*	1.037	1.025	1.050	
	1	1.037	1.027	1.032	1.043	1.068	1.049	1.043	1.049	1.034	1.062	1.025	1.025	1.025	1.025	1.031	1.049	1.029	1.068	
	2	1.034	1.027	1.028	1.038	1.045	1.070	1.039	1.066	1.025	1.037	1.026	1.017	1.017	1.034	1.048	1.039	1.064	1.064	

a) Day examined N : Normal C : Clear * not measured

- : Normal ± : Very slight + : Slight 2+ : Moderate 3+ : Marked

Table 4. Blood biochemistry in male rabbits 3 days after oral or intravenous administration of 7432-S or 7432-S · Na

Compound	Dose (mg/kg)	Route	No. of rabbits	Glu. (mg/dl)	Alb. (g/dl)	Crea. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	T.Chol. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Ca (mg/dl)		
Control (0.5% gum arabic)	-	P.O.	4	158 ^a	5.8	4.1	0.96	20	48	47	222	81	33	0.05	145	5.0	105	15.1
			± 3	± 0.1	± 0.1	± 0.03	± 1	± 28	± 13	± 26	± 33	± 3	± 0.00	± 0	± 0.1	± 1	± 0.2	
7432-S	1000	P.O.	4	137 ^{**}	5.9	4.2	1.19 ^{**}	15	10	33	221	33	64 ^{**}	0.08 [*]	147	4.8	108 [*]	14.3
			± 3	± 0.2	± 0.1	± 0.04	± 0	± 0	± 6	± 6	± 26	± 3	± 3	± 0.01	± 1	± 0.1	± 1	± 0.3
Control (saline)	-	I.V.	4	157	5.8	4.1	0.89	18	24	48	223	57	29	0.06	146	5.1	104	14.8
			± 8	± 0.1	± 0.1	± 0.04	± 1	± 6	± 3	± 35	± 8	± 8	± 0.00	± 1	± 0.1	± 1	± 0.0	
7432-S · Na	1000	I.V.	4	149	6.0	4.1	1.18	29	15	35	236	44	47	0.06	147	4.7	106	14.5
			± 3	± 0.2	± 0.1	± 0.15	± 8	± 1	± 5	± 63	± 4	± 9	± 0.00	± 1	± 0.2	± 1	± 0.4	

a) Mean ± S.E.

*,** Statistically significant against control at p < 0.05 and p < 0.01

Table 5 - 1. Absolute organ weights in male rabbits given oral or intravenous administration of 7432-S or 7432-S · Na

Compound	Dose (mg/kg)	Route	No. of Rabbits	Final B.W. (kg)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney		Liver (g)	Spleen (g)	Thymus (g)	Adrenal		Cecum	
							(R) (g)	(L) (g)				(R) (mg)	(L) (mg)	(Wt) (g)	(Di) (mm)
Control (5% gum arabic)	-	P.O.	4	3.22 ^a	8.85	10.80	9.21	9.55	98.85	1.52	6.31	95	93	51.93	40.9
			± 0.10	± 0.15	± 0.44	± 0.34	± 0.56	± 10.36	± 0.14	± 1.09	± 10	± 6	± 3.20	± 1.1	
7432-S	1000	P.O.	4	3.12	7.29 ^{**}	10.13	8.39	8.39	66.74 [*]	1.48	5.45	104	106	58.55	52.0 ^{**}
			± 0.11	± 0.22	± 0.70	± 0.29	± 0.40	± 3.52	± 0.11	± 0.30	± 7	± 8	± 6.60	± 2.3	
Control (saline)	-	I.V.	4	3.26	8.46	10.09	11.12	10.88	108.24	1.59	6.38	91	85	50.97	36.3
			± 0.08	± 0.40	± 0.48	± 0.53	± 0.52	± 7.16	± 0.32	± 1.16	± 7	± 7	± 2.59	± 4.4	
7432-S · Na	1000	I.V.	4	3.01	7.73	9.95	9.90	9.67	82.95 [*]	1.49	4.32	104	108	48.51	38.7
			± 0.11	± 0.24	± 0.17	± 1.01	± 0.71	± 3.88	± 0.10	± 0.86	± 6	± 10	± 0.96	± 1.8	

a) Mean ± S.E.

*,** Statistically significant against control at p < 0.05 and p < 0.01

Table 5-2. Relative organ weights (per kg body weight) in male rabbits given oral or intravenous administration of 7432-S or 7432-S · Na

Compound (mg/kg)	Dose	Route	No. of Rabbits	Final B.W. (kg)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney		Liver (g)	Spleen (g)	Thymus (g)	Adrenal		Cecum (Wt) (g)
							(R) (g)	(L) (g)				(R) (mg)	(L) (mg)	
Control (5% gum arabic)	-	P.O.	4	3.22 ^a	2.60	3.36	2.87	2.97	30.60	0.47	1.94	29.35	28.79	16.15
				±0.10	±0.06	±0.09	±0.12	±0.17	±2.55	±0.03	±0.30	±2.65	±1.13	±0.81
7432-S	-	P.O.	4	3.12	2.34 [*]	3.23	2.69	2.69	21.36 [*]	0.47	1.75	33.71	34.36	18.63
				±0.11	±0.07	±0.12	±0.09	±0.14	±0.73	±0.02	±0.12	±3.40	±3.55	±1.57
Control (saline)	-	I.V.	4	3.26	2.59	3.09	3.41	3.33	33.10	0.48	1.94	27.79	25.87	15.61
				±0.08	±0.09	±0.14	±0.12	±0.09	±1.53	±0.08	±0.32	±2.05	±1.56	±0.64
7432-S·Na	-	I.V.	4	3.01	2.58	3.32	3.28	3.21	27.65 [*]	0.50	1.42	34.80	36.40	16.21
				±0.11	±0.07	±0.09	±0.24	±0.15	±1.24	±0.04	±0.26	±3.07	±4.59	±0.61

(S, a) Mean ± S.E.

*, ** Statistically significant against control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

Table 6. Pathological findings in male rabbits given oral or intravenous administration of 7432-S or 7432-S · Na

Pathological findings	Compound		7432-S										7432-S · Na							
	Dose (mg/kg)	Rabbit No.	Control	A1M	A2M	A3M	A4M	B5M	B6M	B7M	B8M	C9M	C10M	C11M	C12M	D13M	D14M	D15M	D16M	
Whitish fine granular in surface			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Proximal tubular necrosis			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Calcium deposition in the proximal tubules			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Hyaline cast			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tubular dilatation			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Grade : - Normal ± Very slight + Slight # Moderate # Marked

2. 体重 (Table 1)

7432-S 経口投与群および 7432-S・Na 静脈内投与群とも、検体投与後の体重増加では抑制傾向を示した。しかし、いずれの時点でも対照群との間に統計学的有意差はみられなかった。

3. 摂餌量 (Table 2)

7432-S 経口投与群では、投与 1 日後から対照群に比し著明な摂餌量減少がみられた。また、7432-S・Na 静脈内投与群でも、投与 1 日後から摂取量の減少傾向がみられ、個体によっては殆ど摂餌しないものもあり、投与 3 日後に対照群に比し有意な摂餌量の減少がみられた。

4. 尿検査 (Table 3)

7432-S の経口投与群では、尿の酸性化が投与 1 日後には 2 例 (B6M, B8M) に、投与 2 日後には全例 (B5M~B8M) にみられた。しかし、他の測定項目には何ら異常はみられなかった。一方、7432-S・Na 静脈内投与群では、蛋白が投与 1 日後には 2 例 (D14M, D16M) で、投与 2 日後には 3 例 (D14M~D16M) にみられ、糖が投与 2 日後に 3 例 (D14M~D16M) に認められた。また、尿の酸性化が 1 例 (D14M) にみられた。これらの例では、尿沈渣検査で顆粒円柱を認めた。その他、尿潜血反応陽性例が対照群、7432-S の経口および 7432-S・Na の静脈内投与群に散見された。

5. 血液生化学検査 (Table 4)

検体投与前の検査では、いずれの項目も群間に有意差はみられず、個体値にも特に異常値はみられなかった。7432-S 経口投与 3 日後の血漿では、対照群に比しクレアチニン、総コレステロール、総ビリルビンおよび Cl 値が有意に高く、グルコースは有意に低値を示した。その他、尿素窒素、GOT、GPT、LDH などは低下傾向を示したが有意な変化ではなかった。一方、7432-S・Na 静脈内投与 3 日後の血漿では、対照群に比し有意差を示した項目はみられなかったが、クレアチニン、尿素窒素および総コレステロール値がやや高かった。個体値では、1 例 (D16M) でクレアチニン、尿素窒素がともに高かった。

6. 器官・組織重量 (Table 5-1~5-2)

7432-S 経口投与群では、心臓および肝臓の絶対、相対重量の減少、盲腸の拡張がみられた。一方、7432-S・Na 静脈内投与群では、肝臓の絶対、相対重量の減少がみられたのみであった。

7. 病理学的検査 (Table 6)

7432-S 経口投与群の腎臓は、肉眼的および病理組織学的に著明な変化がみられなかった (Fig. 2)。一方、7432-S・Na 静脈内投与群の腎臓では、肉眼的に腎表

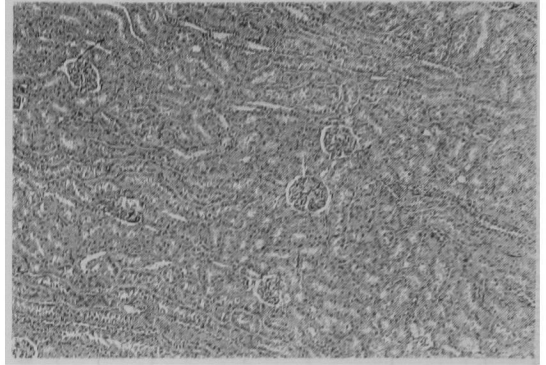


Fig. 2. Kidney of rabbit given oral administration of 7432-S. (H-E. staining $\times 75$) Normal.

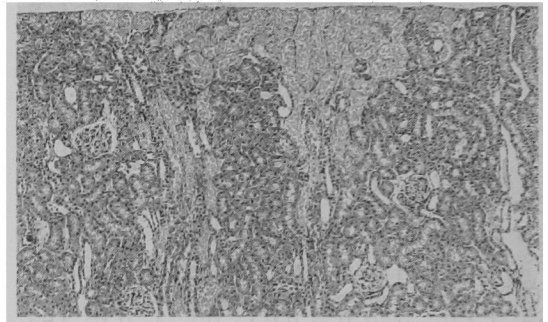


Fig. 3. Kidney of rabbit given intravenous administration of 7432-S・Na. (H-E. staining $\times 75$) Moderate necrosis of proximal tubular epithelium is seen.

面の微細白色顆粒状変化が 3 例 (D14M~D16M) に認められた。病理組織学的には、腎皮質の近位尿管上皮細胞の壊死およびカルシウム沈着が 2 例 (D14M, D15M) では軽度に、1 例 (D16M) では中等度に認められた (Fig. 3)。本投与群の他の 1 例 (D13M) では、肉眼的に著明な変化がなく、病理組織学的にも、腎皮質の近位尿管の極く軽度な限局性の拡張がみられたのみであった。経口および静脈内投与対照群の腎臓には、何ら変化を認めなかった。

III. 考 察

7432-S の経口投与群および 7432-S・Na の静脈内

投与群ともに死亡例もなく、明らかな中毒症状もみられなかったが、7432-S・Na 静脈内投与群の1例にのみ、腎局所の壊死性変化を認めた。同様の変化は、7432-S・Na (25W/V%) の静脈内投与によるラット急性毒性試験¹⁾においてもみられている。

7432-S および 7432-S・Na 投与群に共通した変化として、摂餌量の明らかな減少があり、これを反映した体重増加抑制がみられた。この様な摂餌量の減少は、抗生物質をウサギに投与した場合にみられる変化であり²⁾、7432-S に特異的なものでない。

7432-S 経口投与群の腎臓は、病理組織学的に腎毒性を示唆する変化はみられなかった。血液生化学検査では、腎毒性の指標とされる血漿中のクレアチニンの軽度な上昇を認めたが、同じく腎毒性の指標とされる尿素窒素の上昇はみられなかった。ウサギは絶食条件下で血漿中のクレアチニンおよび総コレステロールの上昇がみられることを経験している。このことから、7432-S 経口投与群でみられたクレアチニンの軽度な上昇は、摂餌量の著減に基づく変化と考えられる。その他、総ビリルビンおよびClの増加、グルコース、尿素窒素、GOT、GPT およびLDHなどの低下傾向を認められたが、いずれも極くわずかな変動であることから、薬物起因性の変化とは考えられない。

7432-S・Na 静脈内投与群の腎臓では、肉眼的に腎表面の微細白色顆粒状変化が3例にみられ、病理組織学的にも軽度から中等度の腎皮質近位尿管上皮細胞の壊死およびカルシウム沈着がみられ、中等度の壊死例では、血漿中のクレアチニンと尿素窒素の上昇が認められた。これらの例では、尿タンパクや糖の陽性もみられ、尿沈渣中に顆粒円柱を認めた。7432-S・Na 静脈内投与群でみられたこれらの変化は、CTZ³⁾、CER⁴⁾による腎毒性と同質の変化であったが、その程度は明らかに弱いように思われた。CEZ は、ウサギに投与した場合、主として近位尿管上皮細胞から分泌され尿中に排泄され⁵⁾、腎皮質の近位曲部および直部尿管上皮細胞の壊死がみられると報告されている⁵⁾。7432-S・Na 1000 mg/kg をウサギに静脈内投与した場合も、腎臓の近位尿管上皮細胞の壊死がみられたことから、CEZ と同様の機序による腎毒性が推察される。

7432-S の経口投与では、全く腎臓への影響がみられなかったのに対し、7432-S の Na 塩の静脈内投与では、弱いながらも腎毒性がみられたのは、ウサギに経口および静脈内投与時の血中濃度推移の違いによるものと推察

される。7432-S のヒトへの臨床投与経路が内服であることから、7432-S の腎での安全性は高いと考えられる。

文 献

- 1) 小林文彦, 矢原 功, 小川幹男, 古川 仁, 東山 昇, 村岡義博, 古川 仁, 奈良 博, 吉田 正, 吉崎敏夫: 7432-S およびその trans 体のラット, イヌにおける急性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1): 804~815, 1989
- 2) 小林文彦, 矢原 功, 吉崎敏夫, 村岡義博: Cephem 系経口抗生物質 7432-S (Ceftibuten) のラットにおける1ヶ月亜急性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1): 816~832, 1989
- 3) 小林文彦, 東山 昇, 森山哲郎, 西村清一, 村岡義博, 奈良 博, 吉田 正, 吉崎敏夫: 7432-S のイヌにおける1ヶ月亜急性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1): 833~857, 1989
- 4) 原田喜男, 豊島久美子: 腎毒性を指標にした 6059-S の家兎における腎毒性試験-単回および7日間連続投与と試験-。Chemotherapy 28: 1202~1225, 1980
- 5) 原田喜男, 豊島久美子, 岡本孝夫: 腎毒性を指標にした Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のウサギにおける腎毒性試験。-単回投与と試験-。Chemotherapy 35: 452~459, 1986
- 6) 松澤利明, 堺 俊治, 吉田俊夫, 塩原有一: Cefotetan (YM09330) のウサギにおける静脈内投与腎毒性試験。Chemotherapy 30 (1): 267~277, 1982
- 7) 二木力夫, 柿本守夫: Ceftazol のウサギ腎臓に対する影響。特に Cefazolin との比較検討を中心に。Chemotherapy 24 (4): 703~721, 1976
- 8) 梶本義衛, 倉本昌明: Cephalothin および Cephaloridine の家兎に対する腎毒性の比較。Japan. J. Antibiotics 21 (3): 124~130, 1968
- 9) YAMAZAKI, I., SHIRAKAWA, Y. & T. FUGONO: Comparison of the renal excretory mechanisms of cermenoxime and other cephalosporins: Effect of para-aminophenyl-pyrate on renal clearance and intrarenal distribution of cephalosporins in rabbits. J. Antibiotics 34: 1476~1485, 1981

NEPHROTOXICITY STUDY OF 7432-S IN RABBITS

FUMIHIKO KOBAYASHI, MIKIO OGAWA, MINORU MATSUURA
and TOSHIO YOSHIZAKI

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
3 - 1 - 1, Futabacho, Toyonaka, Osaka 561, Japan

The nephrotoxic potential of 7432-S or its sodium salt (7432-S · Na) was studied in rabbits by giving the compounds orally by gavage or intravenously at a dose of 1000 mg/kg, respectively. A significant decrease in food consumption and a tendency to inhibit body weight gain were observed in all rabbits. The rabbits given 7432-S orally manifested a slight decrease in urinary pH and a slight increase in plasma creatinine and total cholesterol levels but no pathological changes in the kidney reflecting the nephrotoxicity of the compound. Slight or moderate proximal tubular necroses were observed in 3/4 rabbits given intravenous administration of 7432-S · Na. They also showed slight or moderate increase in protein, glucose and granular cast in urinalysis and a tendency to increase in creatinine and urea nitrogen levels in plasma biochemical analysis. However, no significant difference was manifested in these parameters compared with the control. These results suggest that 7432-S has no nephrotoxic potential when orally administered, but 7432-S · Na manifests weak nephrotoxicity when administered intravenously at a dose of 1000 mg/kg.