

## Cefclidinのラットにおける単回静脈内投与による腎毒性試験 —FurosemideおよびGlycerol併用投与による腎障害増強効果—

岡田文弘, 川口 隆, 細川 暁, 松原孝雄  
エーザイ株式会社 安全性研究部\*

新規cephalosporin系抗生物質であるcefclidin (CFCL) をラットに単回単回投与またはfurosemideとglycerolとを併用単回投与して腎に対する影響をcefazolin (CEZ) およびcephalothin (CET) の1,000mg/kgと比較検討した。投与量はCFCL 300, 1,000および2,000mg/kg, CEZとCETの各1,000mg/kgを静脈内投与した。

単回投与群では、各抗生物質ともに腎の障害性を示唆する変化は認められなかった。なお、CFCLの2,000mg/kgはラットの致死量であった。

併用投与群では、furosemideおよびglycerol投与による一過性の腎障害がCFCL, CEZおよびCETの各1,000mg/kg投与によって増強された。CFCLの腎障害性の増強効果はCEZ, CETより弱いものと考えられた。

**Key words :** Cefclidin (CFCL), ラット, 利尿剤併用効果, 腎毒性試験

cephalosporin系抗生物質の中でcephaloridineは動物実験において腎毒性が強いとされているが、臨床上、furosemideとの併用投与では薬物のhalf-lifeの軽度の延長以外に、腎機能への影響は認められていない<sup>1)</sup>。また、他のcephem系抗生物質の場合は比較的副作用が少なく、ceftriaxoneやcefotaximeではfurosemideによる併用効果は認められていない<sup>2,3)</sup>。しかしながら、腎への移行性が高く、組織内に高濃度に分布しやすい薬物を大量に投与した場合、腎障害の発現が懸念されるため前臨床試験の段階で十分に検討する必要がある。

今回、エーザイで開発されたcefclidin (CFCL) の腎に対する単回作用並びに furosemideおよびglycerolとの併用作用について、Lawsonら<sup>4)</sup>の報告を参考にcefazolin (CEZ) 並びにcephalotin (CET) と比較検討した。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 使用動物と飼育環境

Slc:SD系雄ラット (日本エスエルシー) を生後3週齢で導入し、予備飼育後、8~9週齢 (投与時体重250~353g) で供試した。飼育および実験は、室温23±1℃, 湿度55±5%, 照明時間7:00~19:00に調節された飼育室内で行った。飼料 (MF, オリエンタル酵母工業) および水 (滅菌水) は自由に摂取させた。但し、個別代謝ケージを用いて採尿する場合は、水のみを与えて絶食とした。

#### 2. 被験物質

CFCL (cefclidin, Lot No.600716A, エーザイ化学), CEZ (cefazolin, Lot No.ZA7500, 藤沢薬品工業), CET (cephalotin, Lot No.KF4213, 塩野義製薬), Furosemide (Lasix 注<sup>®</sup>, Lot No.39D103, 日本ヘキスト), Glycerol (Lot No.STQ4910, 和光純薬工業) を用いた。CFCL, CEZおよびCETは生理食塩液に用時溶解し、各薬物ともミリポアフィルターで濾過後使用した。

#### 3. 投与量と投与方法

各投与群の動物数および投与量はTable 1 に示した。各抗生物質はラットの尾静脈より1.2~1.5ml/minの速度で投与した。furosemideは50mg/kgを、glycerol

Table 1. Experimental design of nephrotoxicity test of cefclidin in rats

Group (mg/kg)	No. of rats (PSP test)
Control (saline)	10 (5)
Cefclidin 300	10 (5)
Cefclidin 1000	10 (5)
Cefclidin 2000	10 (5)
Cefazolin 1000	10 (5)
Cephalothin 1000	10 (5)
Control (F+G)	10 (5)
Cefclidin 300+F+G	10 (5)
Cefclidin 1000+F+G	10 (5)
Cefclidin 2000+F+G	10 (5)
Cefazolin 1000+F+G	10 (5)
Cephalothin 1000+F+G	10 (5)

F : furosemide (50mg/kg), G : glycerol (4ml/kg)

\*〒506-61 羽島郡川島町竹早町 1

は4 ml/kgを抗生物質の投与直後に背部皮下投与した。なお単独投与の対照群は生理食塩液だけを尾静脈投与し、併用投与の対照群には生理食塩液を投与した後、furosemideとglycerolを背部皮下投与した。

#### 4. 検査項目および方法

##### 1) 一般状態

一般状態の観察、体重測定および摂水量測定は投与直前および投与翌日に行った。

##### 2) 尿検査および腎機能検査

採尿は投与4時間後と20時間後に行った。それぞれの尿について尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血(multistix<sup>R</sup>, マイルス三共)、ビリルビンおよびウロビリノーゲン(BM社製BMテストBU)並びに $\gamma$ -GTP総排泄量(Szasz法)を測定し、さらに20時間の蓄尿に

ついてはクレアチニン総排泄量(Jaffe法)も測定した。腎機能検査としては投与翌日の血中と尿中のクレアチニン量から内因性クレアチニンクリアランスを求め、各群半数例にPSP排泄試験を実施した。PSP排泄試験の実施方法は、強制排尿させた後、1個体あたり10 mlの水を強制経口投与し、約30分後に0.3%PSP(phenolsulfonphthalein injection, 第一製薬)の0.4 mlを尾静脈から投与した。PSP投与後、60分間の蓄尿に10%NaOHを数滴加え、十分に呈色させた後、光電光度法によって波長545nmで比色定量した。

##### 3) 血液生化学検査

薬剤投与24時間後にペントバルビタールで麻酔し、腹大動脈よりヘパリン処理した注射筒で採血した。この血漿から尿素窒素(酵素法)、クレアチニン(Jaffe'

Table 2. Comparison of nephrotoxicity of cefclidin with other cephalosporins in rats by a single administration

Compound Dosage(mg/kg)	Control (saline)		Cefclidin						Cefazolin 1000		Cephalothin 1000		
			300		1000		2000		A	B	A	B	
No. of rats	10	10	10	10	10	10	6	6	10	10	10	10	
Urinalysis	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
Volume (ml)	2.6 ±SE	19.0 2.1	3.2 0.2	15.2 1.4	4.8 0.8	16.1 2.2	6.0 0.7	25.1 4.9	4.2 0.3	17.3 3.8	4.9 0.6	20.2 3.2	
pH	5	0 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	6	1	2	0	2	0	6	2	2	1	8	1	1
	7	5	6	2	7	3	4	3	4	9	2	6	9
	8	2	2	8	1	7	0	1	0	0	0	3	0
	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protein	— ~ +	9	10	7(3)	10	8(2)	8	3(1)	6	8	8	10	9
	# ~ #	1				2				2	2		1
Glucose	—	10	10	10	10	10	10	6	6	10	10	10	10
	+												
Ketone bodies	—	10	10	10	10	10	10	6	6	10	10	7	8
	+											3	2
Occult blood	— ~ #	10	10	10	10	10	9	3	5	10	10	10	10
	#						1	3	1				
Bilirubin	—	10	10	10	10	10	10	6	6	10	9(1)	10	10
Urobilinogen	—	10	10	10	10	10	10	6	6	10	9(1)	10	10
$\gamma$ -GTP <sup>b)</sup>	Mean	8.4		8.7		7.0		7.2		8.9		6.4	
	±SE	0.6		0.9		0.5		0.7		0.5		0.7	
Creatinine	Mean	7.84		7.59		8.16		7.38		7.56		8.54	
	±SE	0.34		0.34		0.31		0.29		0.35		0.36	
Plasma biochemistry													
Urea nitrogen	Mean	15.2		16.5		13.5		14.1		12.3		13.7	
	±SE	0.7		2.4		0.4		1.3		0.4		0.6	
Creatinine	Mean	0.46		0.51		0.43		0.45		0.45		0.47	
	±SE	0.01		0.07		0.01		0.02		0.00		0.01	
PSP excretion	Mean	32.2		36.3		41.3		52.0		38.6		30.7	
	±SE	3.0		1.2		3.7		3.4		2.7		2.9	
Creat. clear.	Mean	1.42		1.36		1.54		1.38		1.38		1.49	
	±SE	0.06		0.11		0.05		0.09		0.06		0.06	
Renal weight													
Absolute	Mean	1.94		2.01		2.09		2.10		1.93		1.99	
	±SE	0.05		0.05		0.07		0.03		0.03		0.05	
Relative	Mean	0.75		0.78		0.77		0.80		0.74		0.75	
	±SE	0.01		0.02		0.01		0.01		0.01		0.01	

A: 0-4hr B: 4-24hr a): no. of rats b):  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( ): could not be assayed

法)の測定を行った。

#### 4) 腎重量測定および病理学的検査

採血後、胸腹部臓器を肉眼的に観察するとともに、腎を摘出し、重量を測定した。腎は10%リン酸緩衝ホルマリンで固定し、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色およびPAS染色を施して組織学的に検索した。さらに単独投与群の腎については2.0%グルタルアルデヒドおよび2.0%オスミウム酸固定を行った後、エポキシ樹脂に包埋し、超薄切片は酢酸ウラニルおよび鉛混合液で二重染色を施して電子顕微鏡による検索を行った。

実験結果は各検査項目についてStudentのt-検定を行った。統計学的な有意水準は1および5%とした。

## II. 結果 (Table 2 ~ 5)

### 1. 一般状態

CFCL 2,000mg/kgを除く、単独投与群および併用投与群の各投与群に異常は認められなかった。なお、CFCL 2,000mg/kgの単独投与群の4例および併用群の1例が死亡した。これらの死亡動物は間代性痙攣、挙尾、口からの出血などが認められ、投与後20分以内に死亡した。一方、生存動物では自発運動の低下、腹臥姿勢、不整呼吸、筋弛緩が投与後5分以内に認められた。

単独投与群および併用投与群ともに体重および摂水量に影響は認められなかった。

Table 3. Effects on rats singly administered cefclidin or other cephalosporins in combination with furosemide(F) and glycerol(G)

Compound Dosage (mg/kg)	Control (F+G)		Cefclidin						Cefazolin 1000		Cephalothin 1000			
			300		1000		2000							
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	9	8	10	10	10	10	
Urinalysis	A B		A B		A B		A B		A B		A B		A B	
Volume (ml)	16.1 0.4	16.5 2.2	17.0 0.5	22.4 3.8	17.4 0.8	23.4 2.9	16.6 1.0	13.9 3.0	16.6 0.5	13.9 2.2	17.2 0.6	19.7 3.8		
pH	5	6 <sup>a)</sup> 0	0	0	2	0	2	0	6	0	3	0		
	6	4 5	9	6	8	6	7	6	4	7	7	9		
	7	0 4	1	4	0	4	0	2	0	3	0	1		
	8	0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	9	0 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Protein	~ ~ + # ~ #	(10)	3(7)	1	(10)	1	1(8)		1(9)	(1)		4(6)		
Glucose	- +	10 6	10	7	10	3	9	2	10		10	1		
Ketone bodies	- +	4(6) 10	7(3)	10	7(3)	10	4(5)	8	4(6)	9(1)	9(1)	9		
Occult blood	- ~ # #			1								1		
Bilirubin	-	10 10	10	9	10	10	9	8	10	10	10	10		
Urobilinogen	-	10 10	1(9)	10	1(9)	10	2(7)	8	1(9)	9(1)	3(7)	10		
		10 10	1(9)	10	1(9)	10	2(7)	8	1(9)	9(1)	3(7)	10		
$\gamma$ -GTP <sup>b)</sup>	Mean ±SE	13.7 0.7	14.7 1.0		15.9 0.8		11.8 2.4		8.7 <sup>#</sup> 1.2		5.9 <sup>#</sup> 1.0			
Creatinine	Mean ±SE	6.49 0.49	7.33 0.29		6.50 0.46		4.29 <sup>#</sup> 0.68		4.50 <sup>#</sup> 0.58		5.13 0.72			
Plasma biochemistry														
Urea nitrogen	Mean ±SE	53.2 9.3	34.4 6.2		55.7 8.4		101.2 <sup>#</sup> 12.0		87.6 13.6		84.4 11.8			
Creatinine	Mean ±SE	1.35 0.24	1.03 0.23		1.58 0.24		2.38 <sup>#</sup> 0.22		2.32 <sup>#</sup> 0.32		2.53 <sup>#</sup> 0.35			
PSP excretion	Mean ±SE	10.2 4.9	27.3 6.6		4.3 2.0		1.9 0.3		0.5 0.0		3.7 2.8			
Creat. clear.	Mean ±SE	0.54 0.10	0.78 0.10		0.37 0.08		0.18 <sup>#</sup> 0.04		0.23 <sup>#</sup> 0.06		0.34 0.15			
Renal weight														
Absolute	Mean ±SE	2.47 0.10	2.15 <sup>#</sup> 0.06		2.44 0.12		2.64 0.10		2.59 0.09		2.55 0.14			
Relative	Mean ±SE	0.94 0.03	0.86 0.02		0.93 0.03		0.97 0.03		1.01 0.03		0.98 0.04			

F : furosemide 50mg/kg (S. C) G : glycerol 4ml/kg (S. C) A : 0-4hr B : 4-24hr a) : no. of rats

b) :  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( ) : could not be assayed # : 0.01 < p < 0.05, ## : p < 0.01

## 2. 尿検査および腎機能検査

## 1) 尿検査

## (a) 単独投与群

投与後4時間の尿量において、CFCLの1,000および2,000mg/kg群、CEZおよびCETの各1,000mg/kg群で統計学的に有意に増加したが、20時間の尿量には変化は認められなかった。CET 1,000mg/kg群の4時間および20時間尿にケトン体が検出された。またCFCL

1,000mg/kg群の4時間尿に、CFCL 2,000mg/kg群の4時間および20時間尿に潜血陽性が散見された。

クレアチニンクリアランスおよびPSP排泄試験において何ら変化は認められなかった。

## (b) 併用投与群

投与後20時間の尿において、CFCL 1,000mg/kgおよび2,000mg/kg群、CEZ 1,000mg/kg群並びにCET 1,000mg/kg群で糖陽性の出現頻度が増加し、

Table 4. Histopathological findings of kidneys in rats singly administered cefclidin or other cephalosporins

Group (Dosage ; mg/kg)	Control	Cefclidin 300	Cefclidin 1000	Cefclidin 2000	Cefazolin 1000	Cephalothin 1000
Grade <sup>a)</sup>	- ± + #	± + #	± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #
Vacuolization of proximal tubular epithelia	8 2	7 3	5 5	1 2 3	5 4 1	2 8
Vacuolar degeneration of cortical tubular epithelia	10	10	10	6	10	10
Swelling of cortical tubular epithelia	10	10	10	6	10	9 1
Necrosis of cortical tubular epithelia	10	10	10	5 1	10	10
Eosinophilic granules in proximal tubular epithelia	10	10	4 5 1	1 2 3	6 4	9 1
Hyaline droplet degeneration of proximal tubular epithelia	10	10	10	6	10	10
PAS-positive granules in epithelia Henle's loop	10	10	10	6	10	10
Casts in tubular lumina	10	10	10	5 1	10	10
Dilatation of renal tubuli	10	10	10	6	10	10
Calcification of renal tubular epithelia in cortical-medullary zone	10	10	10	6	10	10
Cyst formation	10	10	10	6	10	10
Nephroblastoma	10	10	10	6	10	10
Interstitial fibrosis	10	10	10	6	10	10
Hematoidin in tubular lumina	10	10	10	6	10	10
Erythrocytes in tubular lumina	10	10	10	6	10	10

a) : - ; negative ± ; slight + ; moderate # ; marked

Table 5. Histopathological findings of kidneys in rats singly administered cefclidin or other cephalosporins in combination with furosemide (F) and glycerol (G)

Group (Dosage ; mg/kg)	F+G	Cefclidin 300	Cefclidin 1000	Cefclidin 2000	Cefazolin 1000	Cephalothin 1000
Grade <sup>a)</sup>	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #	± + #	- ± + #
Vacuolization of proximal tubular epithelia	7 3	8 2	9 1	9	10	10
Vacuolar degeneration of cortical tubular epithelia	1 3 6	4 2 3 1	1 1 6 2	6 3	1 9	1 2 7
Swelling of cortical tubular epithelia	4 5 1	6 4	6 1 3	5 2 1 1	2 5 3	6 3 1
Necrosis of cortical tubular epithelia	1 3 3 3	3 4 3	2 3 5	1 8	2 8	2 2 6
Eosinophilic granules in proximal tubular epithelia	10	10	10	9	10	10
Hyaline droplet degeneration of proximal tubular epithelia	4 3 2 1	7 1 1 1	2 6 2	2 2 4 1	2 2 3 3	1 5 4
PAS-positive granules in epithelia Henle's loop	5 5	6 1 3	6 4	8 1	4 4 2	1 2 7
Casts in tubular lumina	3 3 3 1	7 1 2	5 2 1 2	1 1 3 4	3 3 4	1 5 4
Dilatation of renal tubuli	8 1 1	9 1	7 3	5 1 2 1	2 2 6	7 1 2
Calcification of renal tubular epithelia in cortical-medullary zone	4 4 2	8 2	7 2 1	5 3 1	6 4	4 4 2
Cyst formation	10	10	10	8 1	10	10
Nephroblastoma	10	10	10	9	10	9 1
Interstitial fibrosis	10	10	10	8 1	10	10
Hematoidin in tubular lumina	6 4	8 2	10	8 1	9 1	6 4
Erythrocytes in tubular lumina	10	10	10	9	9 1	9 1

a) : - ; negative ± ; slight + ; moderate # ; marked  
F : furosemide : 50mg/kg (S. C) G : glycerol : 4ml/kg (S. C)

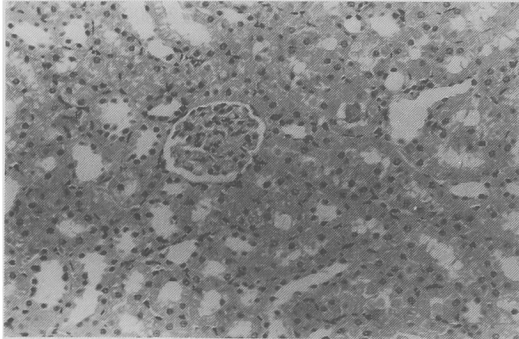


Photo 1. The kidney from a control rat treated with physiological saline solution. No marked changes were observed.  $\times 200$  H.E. staining

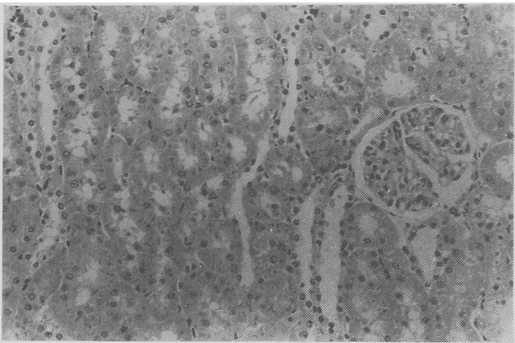


Photo 2. The kidney from a rat given 1,000mg/kg of cefclidin. Eosinophilic granules in the proximal tubular epithelia were observed.  $\times 200$  H.E. staining

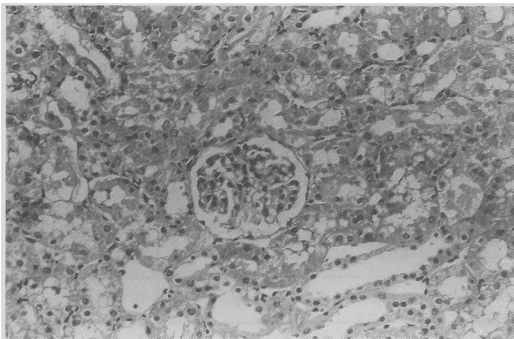


Photo 3. The kidney from a rat given furosemide and glycerol. Swelling, vacuolar degeneration and necrosis of the proximal tubular epithelia were observed.  $\times 200$  H.E. staining

CFCL2,000mg/kg群およびCEZ 1,000mg/kg群の尿中クレアチニン値が減少した。また、CET 1,000mg/

kg群の20時間尿にケトン体が検出された。

## 2) 腎機能検査

PSP排泄試験では何ら影響は認められなかったが、CFCL 2,000mg/kg群および CEZ 1,000mg/kg群のクレアチニンクリアランス値が統計学的に有意に減少した。

## 3. 血液生化学検査および腎重量

### 1) 血液生化学検査

#### (a) 単独投与群

各抗生物質投与群とも薬物投与に関連した変動は認められなかった。

#### (b) 併用投与群

CFCL 2,000mg/kg群で血漿尿素窒素およびクレアチニン値が増加し、CEZ 1,000mg/kg群およびCET 1,000mg/kg群においてもクレアチニン値が統計学的に有意に増加した。

### 2) 腎重量

単独投与群および併用投与群ともに薬物投与による重量の変化は認められなかった。

## 4. 腎の病理学的検査

### 1) 単独投与群 (Photo. 1, 2, 7, 8)

腎の軽度の腫大がCET 1,000mg/kg群の1例に認められ、腎表面の白斑がCFCL 2,000mg/kg群の1例に観察された。病理組織学的には対照群にもみられる近位尿管上皮細胞の微細な空胞化が、CFCL 300mg/kg群を除く薬物投与群で認められたが、その程度はCFCL 1,000mg/kg群が最も軽度であった。電顕所見ではCFCL投与群およびCET投与群で上皮細胞質内に脂肪滴、apical vacuolesが軽微に認められ、CEZ投与群では小胞体の拡張が観察された。また、CFCL 300mg/kg群を除く各投与群で近位尿管上皮細胞に好酸性顆粒が認められた。この変化は電顕的にはlysosomal dense bodyに相当し、CFCL投与群が他の投与群に比べて若干強い傾向を示したが、その他の細胞小器官には何ら変化は認められなかった。

### 2) 併用投与群 (Photo. 3, 4, 5, 6)

肉眼観察では対照群 (furosemideおよびglycerol投与) を含む各投与群の腎に腫大・退色などの病変がみられたが、対照群と薬物投与群との間に明確な相違は認められなかった。病理組織学的観察では対照群を含めた各群で、皮質尿管上皮細胞の空胞変性、腫大、硝子滴変性、壊死、尿円柱および尿管管腔の拡張などの退行性変化が認められた。CFCL 300mg/kg群を除くその他の薬物投与群では対照群より腎の器質的変

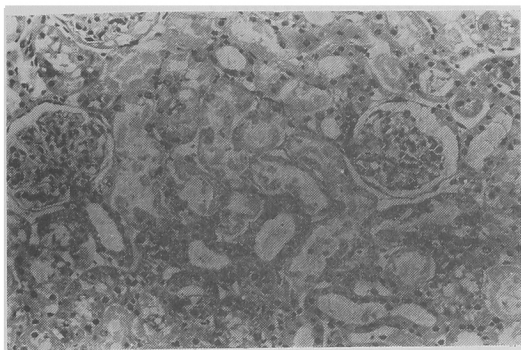


Photo 4. The kidney from a rat given 1,000 mg/kg of cefclidin in combination with furosemide-glycerol. Necrosis of the proximal tubular epithelia were observed.  $\times 200$  H.E. staining

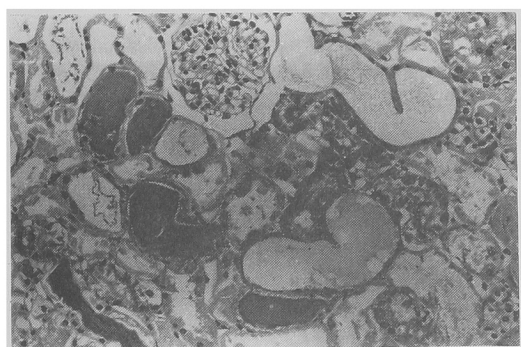


Photo 5. The kidney from a rat given 1,000 mg/kg of cephalothin in combination with furosemide-glycerol. Dilatation of renal tubules and hyaline casts were observed.  $\times 200$  H.E. staining

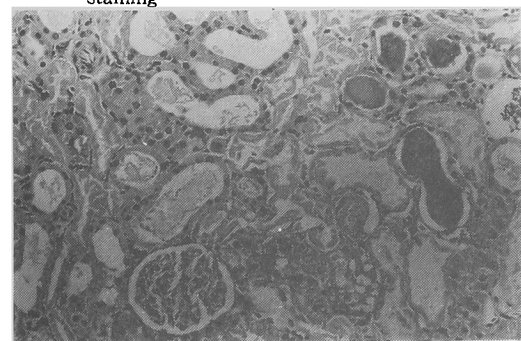


Photo 6. The kidney from a rat given 1,000 mg/kg of cefazolin in combination with furosemide-glycerol. Necrosis of the proximal tubular epithelia, dilatation of the renal tubules and hyaline casts were observed.  $\times 200$  H.E. staining

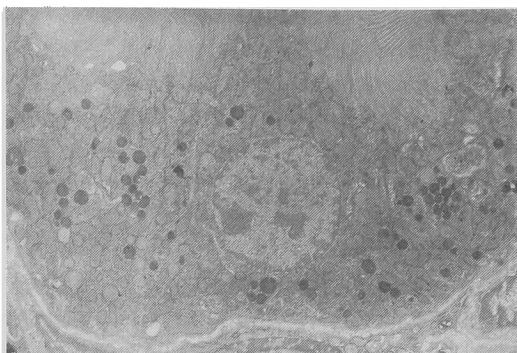


Photo 7. The proximal tubular epithelia from a control rat treated with physiological saline solution. No marked changes were observed.  $\times 4,000$

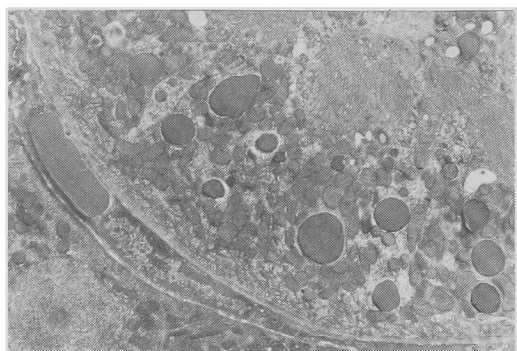


Photo 8. The proximal tubular epithelia from a rat given 1,000 mg/kg of cefclidin. Lysosomal dense bodies of various size and apical vacuoles were prominent, while other organelles appeared normal.  $\times 4,000$

化が若干増強されていた。その増強の程度は、CETおよびCEZ 1,000mg/kg群と比較して、CFCL 1,000mg/kg群が軽度であった。

### III. 考 察

CFCLの単回投与によるラットにおける腎毒性を薬物単独投与および利尿剤併用投与時で、CEZおよびCETと比較検討した。

#### 1. 単独投与試験

腎機能検査において各投与群に障害性変化は認められなかった。病理組織学的検査では近位尿細管上皮細胞に好酸性顆粒がCFCL300mg/kg群を除く薬物投与群で認められた。電顕的にはlysosomal dense bodyに対応していた。腎における抗生物質の薬物動態は近位尿細管上皮細胞の基底膜側あるいは管腔側から吸収され、lysosomeに取り込まれて消化された後、管腔側

exocytosisによって排泄されると報告されている<sup>5)</sup>。今回観察されたlysosomal dense bodyは異物処理中のheterolysosomeに相当し、またcepharolidineの投与で見られるようなlysosomeの崩壊などの細胞小器官に対する障害性変化は認められなかったことから、この好酸性顆粒の出現と増加は異物を処理するための適応性変化と考えられた。

## 2. 併用投与試験

対照群を含めた各併用投与群では高度の皮質尿管の変性壊死などの退行性変化が認められたが、CFCL300 mg/kgを除く各投与群で、器質変化の惹起あるいは増強傾向が認められ、機能検査においても尿中のクレアチニンおよびケトン体並びに血中の尿素窒素およびクレアチニンなどに軽度の変化が認められた。その増強の程度はCETおよびCEZにおけるそれよりも軽度であった。

以上の成績から、CFCLの腎毒性は、単独投与ではCEZ,CETと同等であり、利尿剤による増強効果はCEZ, CETのそれに比べて弱いと判断された。

## 文 献

- 1) Norrby, R.: K, Stenqvist & B. Elgefors Interaction between cephaloridine and furosemide in man. *Scand. J. Infect. Dis.* 8 209 ~ 212, 1976
- 2) Korn, A.; H.G. Eichler & S. Gasic A drug interaction study of ceftriaxone and frusemide in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. and toxicol.* 24 262 ~ 264. 1986
- 3) Goodwin, C.S., M.T. Moulds, G.W. Peterson & G.J. Middle Cefotaxime, furosemide, and urinary gamma-glutamyltrans-peptidase. *The Lancet* 22 422 ~ 423, 1981
- 4) Lawson, D.H.; R.F. Macadem, H. Singh, H. Gavras, S. Haroz, D. Turnbull & A.L. Linton Effect of furosemide on antibiotic-induced renal damage in rats. *J. Infect. Dis.* 126 593 ~ 600, 1972
- 5) Watanabn, M Drug-induced lysosomal changes and nephrotoxicity *Acta Path. Jap.*, 28, 867 ~ 889, 1978

NEPHROTOXICITY OF CEFCLIDIN IN RATS  
BY SINGLE INTRAVENOUS ADMINISTRATION  
—Comparison with other antibiotics  
on enhancing effects of furosemide and glycerol—

Fumihiro Okada, Takashi Kawaguchi, Satoru Hosokawa and Yoshio Matsubara  
Department of Drug Safety Research, Eisai Co.,Ltd.

The present study was carried out to evaluate nephrotoxicity by single intravenous administration of cefclidin (CFCL) alone or in combination with furosemide and glycerol to rats and make a comparison with those of cefazolin (CEZ) and cephalothin (CET). The rats were treated with cefclidin at the doses of 300, 1,000 or 2,000mg/kg or other cephem antibiotics at the dose of 1,000mg/kg. CFCL at 2,000mg/kg was lethal. Neither CFCL at 300 or 1000mg/kg, CEZ at 1,000mg/kg nor CET at 1,000mg/kg induced nephrotoxicity by itself. The treatment with furosemide and glycerol significantly increased blood urea nitrogen, reduced PSP excretion and creatinine clearance and induced some pathological changes such as tubular necrosis. All the antibiotics enhanced the nephrotoxicity caused by the treatment with furosemide and glycerol. The latent nephrotoxicity of CEZ was distinct. CFCL was comparable to or slightly less nephrotoxic than CET.