Cefodizime sodiumのウサギにおける腎毒性試験
—単回および7日間連続静脈内投与試験—

森岡 浩, 矢島 隆二, 稲津 水穂
小林 孝好, 坂口 孝

ヘキストジャパン株式会社 医薬研究開発本部 生物研究部

**EFFECT OF CEFODIZIME SODIUM
ON THE KIDNEY FUNCTION
IN MALE RABBITS**

—Single and 7-day Repeated Intravenous Administration—

Hiroshi MORIOKA, Ryuhji YAJIMA, Mizuho INAZU,
Takayoshi KOBAYASHI and Takashi SAKAGUCHI

Pharma Research and Development Division, Hoechst Japan Limited
1-3-2 Minamidai, Kawagoe-shi, Saitama-ken 350, Japan

Accepted February 24, 1988

Abstract……Renal effects of cefodizime sodium (THR-221) administered by the intravenous route singly and for 7 consecutive days to male rabbits, were compared with those of cefazolin sodium (CEZ) and cephalothin sodium (CET). Four animals were used in each group including control groups.

In the single-dose study, THR-221 (600 and 1800 mg/kg) and CET (1800 mg/kg) caused no nephrotoxic effects. In the CEZ groups (600 and 1800 mg/kg), findings indicative of the decreased renal function were obtained: serum urea nitrogen and creatinine levels increased over the control values, and phenolsulfonphthalein (PSP) retention test showed a delay in PSP excretion from the blood. In addition, the white surface of the kidney was macroscopically observed, and microscopic examination revealed renal proximal tubular changes such as necrosis, hyaline cast and calcification, suggesting renal disorders.

The repeated-dose study also showed similar results to those described above. Administration of THR-221 (200 and 600 mg/kg/day) and CET (600 mg/kg/day) caused no effects on the kidney. In the CEZ groups (200 and 600 mg/kg/day)

連絡先: ☎350 埼玉県川越市南台 1-3-2

ヘキストジャパン株式会社 医薬研究開発本部 生物研究部 森岡 浩

day), serum chemical and PSP test results suggested the decreased renal function, and macroscopic and microscopic findings included organic changes in the kidney.

These results suggest that under the conditions tested THR-221 dose not elicit signs of nephrotoxicity in contrast to CEZ, and behaves almost equally to CET.

Key words : Antibiotic, cefodizime sodium, nephrotoxicity, rabbit.

緒 言

Cefodizime sodium (以下THR-221と記す)は、ドイツ連邦共和国ヘキスト社とフランス国ルセル社で新規に共同開発された注射用セフェム系抗生物質である。セフェム系抗生物質は一般的に腎臓への影響は少ないと言われているが、一部のセフェム系抗生物質には腎障害作用を有することがよく知られている。

今回、著者らは本剤をウサギに単回あるいは7日間連続静脈内投与した時の腎臓への影響について、セフェム系抗生物質の中で軽度から中等度の腎毒性作用を有するとされているCefazolin (CEZ, 上田ら, 1970., 渡辺ら, 1970., F. Silverblatt et al, 1973) および腎毒性作用が極めて弱いと言われているCephalothin (CET, 梶本ら, 1968., R. L. Perkins et al, 1968) を用い、比較検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 被験物質

実験には、ヘキスト社で合成されたTHR-221を使用した。本剤は、化学名disodium(−)−(6R, 7R)−7−[(Z)−2−(2−amino−4−thiazolyl)−2−methoxyiminoacetamido]−3−[[[5−(carboxylatomethyl)−4−methyl−2−thiazolyl]thio]methyl]−8−oxo−5−thia−1−azabicyclo[4.2.0]oct−2−ene−2−carboxylateであり、分子式 $C_{20}H_{18}N_6Na_2O_7S_4$ 、分子量628.64で水に極めて溶けやすく、またメタノールに溶けやすく、エタノール、アセトン、酢酸エチル、エーテル、クロロホルムにほとんど溶けない白色〜淡黄白色の結晶性粉末で、臭いはないかまたは僅かに特異な臭いを有する。化学構造式はFig. 1に示した。

対照薬としてCefazolin sodium (CEZ, 藤沢薬品工業社製) およびCephalothin sodium (CET, 塩野義製薬社製) を使用した。

Fig. 1 Chemical structure of cefodizime sodium (THR-221)

Nephrotoxicity of Cefodizime sodium in rabbits

2. 使用動物および飼育条件

実験には、当研究所で繁殖した4～7ヶ月齢、体重2.46～3.48kgのコクシジウムフリー雄性日本白色種ウサギを使用した。動物は、全実験期間を通じ、室温23±1℃、相対湿度55±5%、換気回数15回以上/時間、照明時間AM8:00～PM8:00に設定した動物室内でアルミニウム製ケージにて個別に飼育し、1日100gの固型飼料（CR-1、日本クレア（株））と水道水を自由に摂取させた。

3. 投与量および群構成（Table. 1）

Table 1 Experimental groups in nephrotoxicity studies of THR-221, CEZ and CET in male rabbits

Treatment	Compound	Dose (mg/kg/day,i.v.)	Injection volume (ml/kg/day)	No. of animals
Single	Control(Saline)	—	9	4
	THR-221	600	3	4
		1,800	9	4
	CEZ	600	3	4
		1,800	9	4
	CET	1,800	9	4
7 Days	Control(Saline)	—	3	4
	THR-221	200	1	4
		600	3	4
	CEZ	200	1	4
		600	3	4
	CET	600	3	4

1) 単回投与試験

予備試験として、1群2～3羽のウサギにTHR-221の8000、4000および500mg/kgを単回静脈内投与し、2週間の観察飼育を行った。その結果、4000mg/kg以上の投与群では、投与後11日目以内にいずれも全例死亡した。しかしながら、500mg/kg投与群では、特に一般状態の変化はみられず、死亡例は認められなかった。そこで本試験では、4000mg/kgの約1/2量に相当する1800mg/kgとその1/3量の600mg/kgの2用量群を設定した。対照物質は、それぞれの腎毒性の強さを考慮するとともにTHR-221と比較できるように、CEZは1800および600mg/kgの2用量群を、CETは1800mg/kgの1用量群を設定した。1群の使用動物数はいずれも4羽とした。

2) 7日間連続投与試験

THR-221およびCEZは単回投与時の低用量群の600mg/kgとその1/3量の200mg/kgの2用量群を、またCETは600mg/kgの1用量群をそれぞれ設定した。1群の使用動物数はいずれも4羽とした。

4. 投与液の調製および投与方法

いずれの薬物も用時に生理食塩液で20% (W/V) の濃度となるように溶解し、0.22 μm のミリポアフィルター (MILLEX® -GS, Millipore Co.) で濾過滅菌後使用した。

投与にあたっては、各薬物投与用量に相当するように投与容量をかえて、耳静脈より10ml/minの注射速度で投与した。対照群には、単回および7日間連続投与時のそれぞれの最高投与薬液量に相当する生理食塩液のみを同一速度で静脈内投与した。

5. 検査項目

1) 一般状態、体重、摂餌量、摂水量

単回投与試験の場合、投与前および投与後3日間毎日一般状態の観察、体重、摂水量および餌の残量の測定を実施した。また、7日間連続投与試験の場合は、一般状態の観察、体重および餌の残量の測定は投与前および投与後7日間毎日実施し、摂水量の測定は、投与前および投与開始1, 3, 7日後に行なった。

2) 尿検査

単回投与試験では、投与前および投与1, 3日後; 7日間連続投与試験では、投与前および投与開始3, 7日後のいずれも午前中に導尿カテーテルにて膀胱より採取した尿を用い、以下の項目について尿検査を行なった。

すなわち、尿の外観、色調を観察後、ラブスティックス® III (マイルス・三共社製) を用いて、pH、糖、蛋白、ケトン体、潜血を、ウロペーパー® B'栄研' (栄研化学社製) にてビリルビン、ウロペーパー® U'栄研' (栄研化学社製) にてウロビリノーゲンをそれぞれ測定した。また、尿沈渣はLippman染色後鏡検し、比重は蛋白屈折計を用いて測定した。

3) 血液生化学的検査

単回投与試験では、投与前および投与1, 3日後、7日間連続投与試験では、投与前および投与開始3, 7日後のいずれも採尿後に耳静脈より採血した。その後、血液を氷冷下で約2時間静置後、3000rpm, 15minの遠心分離により得た血清を用い、以下の検査を実施した。すなわち、ALP (Bessey-Lowry法), GOTおよびGPT (Karmen法), 総蛋白 (Biuret法), アルブミン (Bromocresolgreen法); 尿素窒素 (Urease-Indophenol法), 総コレステロール (酵素法), 遊離コレステロール (酵素法), 無機リン (Fiske-Subbarow法), 尿酸 (酵素法), クレアチニン (Jaffe法), Ca^{++} (OCPC法) を日立705型オートアナライザーを用い、 Na^+ , K^+ および Cl^- (イオン選択電極法) は堀場セラ300A電解質自動分析装置を用いて測定した。また、血中グルコース量は、耳静脈より採血した血液を抗凝固剤EDTA-2 K処理試験管内に取り、この血液を用いてglucose oxidase法により定量した。

なお、総蛋白量およびアルブミン値(A)からグロブリン値(G)およびA/G比を、また、総コレステロール量(T)および遊離コレステロール量からエステル型コレステロール量(E)およびE/T比をそれぞれ算出した。

4) 腎機能検査 (PSP試験)

単回投与試験では、投与前および投与3日後、7日間連続投与試験では、投与前および

Nephrotoxicity of Cefodizime sodium in rabbits

投与開始 3, 7 日後のいずれも採血後に腎機能検査を実施した。すなわち, phenolsulfon-phthalein (PSP) 注射液 (6 mg/ml, 第一製薬社製) を注射用蒸留水で 4 mg/ml に希釈したものを耳静脈より 0.25ml/kg (1 mg/kg) 投与し, その 1 時間後にヘパリン加注射筒を用い耳静脈より血液を採取した。その後, この血液を 3000rpm, 15min 遠心分離を行ない得られた血漿を用いて, 血中 PSP 濃度を Gault の方法 (M. H. Gault, 1966) に準じて測定した。

5) 病理学的検査

(1) 剖検

死亡例は可及的速やかに, 生存例は単回投与試験の場合, 投与 3 日後に, 7 日間連続静脈内投与試験の場合, 最終投与翌日に全例剖検し腎臓を摘出した。

(2) 臓器重量

剖検時, 腎臓の湿重量を測定するとともに臓器重量体重比を算出した。

(3) 組織学的検査

摘出した腎臓を 10% ホルマリン液で固定後, Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色標本および凍結切片を作製し脂肪染色 (Oil Red O) を行ない鏡検した。一部は Carnoy 液で固定し PAS 反応を行なった。

6. 統計学的解析法

体重, 摂水量, 血液生化学的検査, PSP 試験および臓器重量の各検査値の平均について対照群と薬物投与群間あるいは各投与前後間で分散比の検定を行ない, 等分散の場合は Student t-test, 等分散でない場合は Cochran-Cox 法に従い検定した。

実験成績

1. 単回投与試験

1) 一般状態

THR-221, CEZ および CET のいずれの薬物投与群においても, 投与後 1 または 2 日目より排糞量, 排尿量の減少を示すか, あるいは全く排糞, 排尿がみられなくなった。しかしながら, 全身状態においては, THR-221 の 600mg/kg 投与群の 1 例が投与後 3 日目にチアノーゼ, 体温低下, 下痢を示して採尿後まもなく死亡した以外, 他のいずれの薬物投与群においても異常は認められなかった。

2) 体重 (Fig. 2)

いずれの薬物投与群においても対照群と比較し, 3 日間の観察期間中体重への影響はみられなかった。しかしながら, 個体別に見た場合, THR-221 の 600mg/kg 投与群の死亡例で漸次体重の減少が認められた。

3) 摂餌量

対照群を含めたいずれの投与群においても投与前には, ほとんどの例が与えられた 100g の餌を残すことはなかった。しかしながら, 各薬物投与群においては, いずれも投与後 3 日間の観察期間中, ほとんどの例が餌を残し全く摂餌しない動物もみられた。

Fig. 2 Body weight changes of male rabbits given THR-221, CEZ and CET singly by the intravenous route.

4) 摂水量

THR-221およびCEZ投与各群においては投与後2および3日目において、対照群と比較し有意に摂水量の減少がみられた。CET投与群においても減少傾向が認められた。

5) 尿検査 (Table 2-1, 2-2, 2-3)

投与1日後：

1800mg/kgの各薬物投与群の1～2例は、対照群あるいは投与前と比較し高比重尿を示していた。その他には、THR-221の600mg/kg投与群の1例に酸性化尿、CEZの1800mg/kg投与群の1例に高蛋白尿(++)、対照群に潜血反応が陽性で、沈渣中に赤血球の観察された動物が1例みられた。

投与3日後：

各薬物投与群の1～2例において、対照群あるいは投与前と比較し尿pHの酸性化がみられ、THR-221の600mg/kg投与群の1例は、高比重尿を示していた。また、高蛋白尿(++以上)を示す例が、THR-221の1800mg/kg、CEZの600および1800mg/kg投与各群の1～2例に観察され、CEZの600mg/kg投与群の2例には、尿沈渣中にやや多くの上皮細胞(+++)も認められた。その他には、尿糖陽性例がTHR-221の1800mg/kg投与群の1例(+)と死亡前に採尿した600mg/kg投与群の1例(+++)に認められた。また、対照群およびTHR-221の1800mg/kg投与群を除く各薬物投与群において潜血反応陽性例が1～2例みられ、これらのほとんどの例の尿沈渣中には赤血球が観察された。

上記以外の検査項目については、投与1および3日後ともいずれの投与群においても特

Table 2-1 Results of urinalyses in male rabbits before single intravenous administration of THR-221, CEZ and CET

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Appearance			Color			pH	Specific gravity			Protein			Glucose							
			C	T	F	M	Y	Y		W	Y	L	Y	~6	~7		~8	~9	~1.03	~1.04	>1.05	—	±
Control (Saline)	—	3	0	0	3	2	1	0	0	0	0	3	0	2	1	0	0	3	0	0	0	0	3
THR-221	600	4	0	0	4	1	3	0	0	0	0	3	1	3	0	1	0	2	1	1	0	0	4
THR-221	1,800	4	0	0	4	1	3	0	0	0	0	1	3	2	1	1	0	2	1	1	0	0	4
CEZ	600	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	1	3	3	0	1	0	3	1	0	0	0	4
CEZ	1,800	4	1	0	3	1	1	1	1	0	0	2	2	4	0	0	0	3	1	0	0	0	4
CET	1,800	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0	4	3	0	1	0	2	1	0	1	0	4

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Bili-		Ketone bodies	Occult blood		Urobi-		Urine sediments							
			rubin	—		—	±	+	—	±	—	Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes			
Control (Saline)	—	3	3	—	3	3	0	0	3	0	1	2	0	3	0	0	—
THR-221	600	4	4	—	4	3	0	1	4	0	1	3	0	3	0	1	3
THR-221	1,800	4	4	—	4	4	0	0	4	0	1	3	0	4	0	0	4
CEZ	600	4	4	—	4	4	0	0	3	1	0	4	0	4	0	0	4
CEZ	1,800	4	4	—	4	4	0	0	4	0	0	3	1	4	0	0	4
CET	1,800	4	4	—	4	3	1	0	4	0	1	3	0	4	0	0	4

Appearance: C, clear; T, turbid; FM, floating materials

Color: Y, yellow; YB, yellowish brown; WY, whitish yellow; LY, light yellow

Grade: -, negative; ±, slight; +, moderate; ++, severe

Table 2-2. Results of urinalyses in male rabbits at 1 day after single intravenous administration of THR-221, CEZ and CET.

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Appearance			Color			pH		Specific gravity			Protein			Glucose					
			C	T	FM	Y	YB	V	RY	~6	~7	~8	~9	≤1.03	~1.04	~1.05		>1.05	-	±	+	++
Control (Saline)	—	3	0	0	3	0	1	2	0	0	0	1	2	2	1	0	0	2	1	0	0	3
THR-221	600	3	0	0	3	1	0	2	0	1	0	1	1	0	1	2	0	1	2	0	0	3
THR-221	1,800	4	0	0	4	1	2	1	0	0	0	4	0	0	1	2	1	0	4	0	0	4
CEZ	600	4	0	0	4	0	0	4	0	0	0	2	2	0	1	3	0	0	4	0	0	4
CEZ	1,800	3	0	0	3	1	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	2	0	0	2	1	3
CET	1,800	4	0	0	4	1	2	1	0	0	0	2	2	0	0	2	2	1	3	0	0	4

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Bili- rubin	Ketone bodies		Occult blood	Urobi- linogen	Urine sediments									
				—	±			+	Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes						
Control (Saline)	—	3	3	2	1	0	2	1	0	2	1	2	0	0	1	3	
THR-221	600	3	3	1	1	1	3	0	0	3	0	3	0	0	0	3	
THR-221	1,800	4	4	3	1	0	4	0	0	3	1	0	3	1	4	0	4
CEZ	600	4	4	1	3	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	
CEZ	1,800	3	3	3	0	0	3	0	0	3	0	3	0	0	0	3	
CET	1,800	4	4	3	1	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	

Appearance: C, clear; T, turbid; FM, floating materials.

Color: Y, yellow; YB, yellowish brown; V, vermilion; RY, reddish yellow.

Grade: —, negative; ±, slight; +, moderate; #, severe.

Table 2-3. Results of urinalyses in male rabbits at 3 days after single intravenous administration of THR-221, CEZ and CET.

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Appearance			Color			pH		Specific gravity			Protein			Glucose													
			C	T	FM	B	Y	YB	V	RY	P	V	DP	~5~6~7~8~9	≤1.03	~1.04	>1.05	-	±	+	++	+++	##							
Control (Saline)	—	4	0	0	4	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	4	2	2	0	0	2	2	0	0	0	4	0	0	0	0
THR-221	600	4	0	0	4	1	0	2	0	0	0	1	0	2	0	1	1	0	1	2	1	3	0	0	0	3	0	0	0	1
THR-221	1,800	4	0	0	4	0	2	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	1	0	2	1	1	0	3	0	1	0	0
CEZ	600	4	0	0	4	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	3	1	1	2	0	0	1	1	1	4	0	0	0	0
CEZ	1,800	4	0	0	4	0	0	3	0	1	0	0	0	2	1	1	0	0	4	0	0	0	3	3	0	3	1	0	0	0
CET	1,800	4	0	0	4	0	1	3	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	1	3	0	0	3	1	0	4	0	0	0	0

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Bili- rubin		Ketone bodies	Occult blood	Urobi- linogen	Urine sediments															
			—	±				Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes													
Control (Saline)	—	4	3	1	4	0	2	2	0	1	2	1	0	4	0	0	0	4					
THR-221	600	4	4	0	4	0	2	0	0	2	0	1	3	0	2	0	0	1	4				
THR-221	1,800	4	3	1	2	2	2	0	0	1	2	1	0	3	1	0	4	0	0	4			
CEZ	600	4	3	1	3	1	3	0	0	1	1	3	0	0	2	0	2	3	0	0	0	1	4
CEZ	1,800	4	3	1	4	0	3	0	1	0	1	3	0	0	0	4	0	3	0	0	0	1	4
CET	1,800	4	3	1	4	0	2	1	0	1	1	3	0	0	3	1	0	3	0	0	0	1	4

Appearance : C, clear; T, turbid; FM, floating materials.

Color : B, brown; Y, yellow; YB, yellowish brown; V, vermillion; RY, reddish yellow; PV, palevermillion; DP, deep purple.

Grade : —, negative; ±, slight; +, moderate; ++, severe; ##, very severe.

記すべき所見はみられなかった。

6) 血液生化学的検査 (Table 3-1, 3-2, 3-3)

投与1日後:

THR-221投与群では対照群と比較し、600mg/kg投与群で無機リン値の低下がみられたにすぎなかった。また、個体別に見た場合、投与3日後に死亡した600mg/kg投与群の1例のGOT, GPTが高値を示していたが、この例は、両酵素とも投与前も同程度の値を示していた。その他には、1800mg/kg投与群の1例にGPT値の低下が認められたにすぎなかった。

CEZ投与群では600および1800mg/kgの両群ともに対照群と比較し、有意にGPT値の低下が認められた。その他に対照群と比較し600mg/kg投与群でアルブミン値の上昇、1800mg/kg投与群でCl⁻値の上昇を認めたが、投与前値といずれも差はみられなかった。個体別に見た場合でも両投与群とも全例にGPT値の低下が認められた。

CETの1800mg/kg投与群では対照群と比較し、アルブミン値およびA/G比の低下がみられたにすぎなかった。

投与3日後:

THR-221投与群では、1800mg/kg投与群で対照群と比較し、K⁺およびCa⁺⁺値の低下がみられたが、投与前値と差は認めなかった。個体別に見た場合も600mg/kg投与群でグルコース量の上昇、1800mg/kg投与群でGPT値の低下を示す例がそれぞれ1例にみられたにすぎなかった。

CEZ投与群では対照群と比較し、600および1800mg/kgの両投与群でGPT値の低下が、また1800mg/kg投与群でクレアチニン量の上昇が認められた。個体別に見た場合、GPT値の低下が両投与群の全例に、尿素窒素量の上昇が600mg/kg投与群の2例、1800mg/kg投与群の3例に、またクレアチニン量の上昇が600mg/kg投与群の1例、1800mg/kg投与群の3例にそれぞれ認められた。その他には、グルコース量の高値を示す例が1800mg/kg投与群で1例みられた。

CETの1800mg/kg投与群では対照群と比較し、A/G比の低下がみられたのみであった。

7) PSP試験 (Table 3-1, 3-2, 3-3)

いずれの薬物投与群においても対照群と比較し、血中PSPの有意な停滞は認められなかった。しかしながら、個体別に見た場合、CEZの600mg/kg投与群で1例、1800mg/kg投与群で3例が高値を示し、血中PSPの停滞を認めた。

8) 病理学的検査

(1) 肉眼的所見

THR-221投与群では、600mg/kg投与群の投与3日後に死亡した1例で腎臓の白色化および肥大が観察された。その他では、肝臓の白色点、盲腸の赤色点、盲腸壁の肥厚が600mg/kg投与群で1例、1800mg/kg投与群で2例に、また内腔の拡大が1800mg/kg投与群の2例に認められた。

CEZ投与群では、腎臓の白色化が600および1800mg/kg投与群の各3例に、白色点と黒色

Table 3-1. Results of serum^a chemical tests in male rabbits before single intravenous administration of THR-221, CEZ and CET.

Compound	Dose (mg/kg)	THR-221			CEZ			CET		
		Control (Saline)	600	1,800	600	1,800	1,800	600	1,800	1,800
No. of animals		4	4	4	4	4	4	4	4	4
ALP		9.3±4.1	7.1±2.0	9.8±3.2	8.2±2.8	6.4±1.9	10.4±4.5			
GOT		36±9	85±72	39±21	58±29	29±5	39±19			
GPT		25±13	35±18	25±11	29±9	21±9	27±7			
Uric acid		0.2±0.1	0.3±0.2	0.2±0.1	0.2±0.1	0.3±0.1	0.2±0.1			
Blood glucose		112±22	131±30	100±6	129±15	108±20 ^b	107±20			
Proteins										
Total		5.8±0.7	6.0±0.3	5.7±0.3	6.0±0.6	5.9±0.7	5.4±0.4			
Albumin		2.7±0.2	2.7±0.1	2.6±0.1	2.8±0.3	2.8±0.4	2.5±0.1			
Globulin		3.1±0.5	3.3±0.3	3.1±0.2	3.2±0.3	3.1±0.3	2.9±0.2			
A/G		0.85±0.06	0.83±0.08	0.84±0.04	0.89±0.03	0.88±0.05	0.88±0.03			
Urea nitrogen		20.1±2.9	19.6±2.0	19.0±3.5	19.6±1.5	17.7±2.7	18.8±2.0			
Creatinine		1.3±0.2	1.3±0.3	1.2±0.3	1.1±0.1	1.2±0.1	1.2±0.1			
Cholesterol										
Total		29±9	18±10	35±11	27±17	34±18	33±4			
Free		9±2	6±3	9±2	8±5	11±4	8±1			
E/T		0.70±0.04	0.64±0.14	0.74±0.04	0.70±0.02	0.65±0.08	0.75±0.02			
Inorganic phosphorus		5.3±0.9	4.9±0.8	5.4±1.1	5.2±1.3	4.8±1.1	4.9±0.8			
Na ⁺		153.5±0.8 ^c	152.2±6.0	153.1±3.8 ^b	146.9±8.4	149.3±1.0 ^{**}	151.3±1.4			
K ⁺		4.43±0.24 ^c	4.77±0.82	4.21±0.60 ^b	4.44±0.44	3.86±0.28	4.07±0.20			
Ca ⁺⁺		13.3±0.3	12.7±0.5	12.7±0.2 [*]	13.5±1.0	13.3±1.1	12.8±0.4			
Cl ⁻		117.5±1.6 ^c	113.5±2.4	111.6±3.3 ^b	111.9±6.9	115.1±2.3	115.6±2.8			
Plasma PSP ^d		56±13	35±13	43±4	24±21 [*]	56±59	19±19 [*]			

Values represent means±S.D.

^a Except glucose in whole blood and PSP in plasma. ^b Values for 3 animals. ^c Values for 2 animals.^d Value at 60 min after PSP administration.Units: ALP, King Armstrong units; transaminases, Karmen units; uric acid, glucose, urea nitrogen, creatinine, cholesterol, inorganic phosphorus, Ca⁺⁺, mg/100 ml; proteins, g/100 ml; Na⁺, K⁺, Cl⁻, mEq/l; PSP, µg/100 ml.^{*} Significantly different from control at P<0.05; ^{**} significantly different from control at P<0.01.

Table 3-2. Results of serum^a chemical tests in male rabbits at 1 day after single intravenous administration of THR-221, CEZ and CET.

Compound	Control (Saline)		THR-221		CEZ		CET	
	Dose (mg/kg)		1,800		1,800		1,800	
No. of animals	4		3		4		4	
ALP	8.8±3.7		5.1±0.5		8.4±2.7		7.0±3.2	
GOT	78±39		97±103		34±21		30±12	
GPT	33±6		50±41		8±2**		2±1**	
Uric acid	0.2±0.1		0.2±0.1		0.3±0.2		0.2±0.1	
Blood glucose	121±35 ^b		131±27 ^c		108±17		112±10	
Proteins								
Total	5.5±0.3		5.8±0.3		5.5±0.3		5.8±0.2	
Albumin	2.5±0.1		2.6±0.1		2.5±0.1		2.7±0.1*	
Globulin	3.1±0.1		3.2±0.2		3.0±0.2		3.1±0.2	
A/G	0.84±0.02		0.82±0.04		0.83±0.04		0.86±0.07	
Urea nitrogen	18.7±1.5		17.1±2.3		18.9±3.8		18.8±3.8	
Creatinine	1.2±0.1		1.2±0.2		1.2±0.2		1.2±0.3	
Cholesterols								
Total	37±14		19±3		49±28		38±22	
Free	10±4		6±1		13±9		11±6	
E/T	0.72±0.03		0.69±0.06		0.74±0.04		0.69±0.04	
Inorganic phosphorus								
Na ⁺	4.4±0.6		3.2±0.3*		4.2±0.8		3.9±0.8	
K ⁺	149.1±4.7		152.2±6.1		151.6±8.5		148.1±4.1	
Ca ⁺⁺	3.90±0.12		3.63±0.41		3.91±0.42		3.97±0.24	
Cl ⁻	12.2±0.5		12.3±0.2		12.0±0.6		12.3±0.5	
	112.0±3.1		114.8±8.8		113.8±8.9		114.6±2.6	

Values represent means±S.D.

^a Except glucose in whole blood.^b Values for 2 animals.^c Values for 4 animals.^d Values for 3 animals.

Units: ALP, King Armstrong units; transaminases, Karmen units; uric acid, glucose, urea nitrogen, creatinine, cholesterols, inorganic phosphorus,

Ca⁺⁺, mg/100 ml; proteins, g/100 ml; Na⁺, K⁺, Cl⁻, mEq/l.

* Significantly different from control at P<0.05; ** significantly different from control at P<0.01.

Table 3-3. Results of serum^a chemical tests in male rabbits at 3 days after single intravenous administration of THR-221, CEZ and CET.

Compound	Control (Saline)	THR-221			CEZ			CET		
		600	1,800	1,800	600	1,800	1,800	1,800	1,800	1,800
No. of animals	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4
ALP	7.7±3.2	5.1±1.9	7.2±1.9	7.2±1.9	6.4±2.1	5.9±1.8	5.9±1.8	8.3±4.5	8.3±4.5	8.3±4.5
GOT	40±13	33±3	27±3	27±3	29±4	52±40	52±40	34±6	34±6	34±6
GPT	30±10	20±6	23±11	23±11	6±4**	4±2**	4±2**	25±9	25±9	25±9
Uric acid	0.1±0.0	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.2±0.2	0.2±0.2	0.2±0.2	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1
Blood glucose	117±22	133±55	118±25	118±25	114±11	153±45	153±45	115±17	115±17	115±17
Proteins										
Total	5.8±0.4	5.6±0.4	5.5±0.5	5.5±0.5	5.9±0.2	5.7±0.3	5.7±0.3	5.6±0.2	5.6±0.2	5.6±0.2
Albumin	2.6±0.2	2.5±0.2	2.5±0.2	2.5±0.2	2.6±0.1	2.5±0.2	2.5±0.2	2.3±0.2	2.3±0.2	2.3±0.2
Globulin	3.2±0.2	3.2±0.2	3.1±0.4	3.1±0.4	3.3±0.2	3.2±0.2	3.2±0.2	3.3±0.1	3.3±0.1	3.3±0.1
A/G	0.80±0.03	0.77±0.02	0.80±0.06	0.80±0.06	0.79±0.07	0.76±0.02	0.76±0.02	0.71±0.04*	0.71±0.04*	0.71±0.04*
Urea nitrogen	19.1±2.7	17.6±2.2	23.1±4.5	23.1±4.5	33.6±16.0	66.0±36.3	66.0±36.3	20.0±1.5	20.0±1.5	20.0±1.5
Creatinine	1.3±0.3	1.3±0.2	1.4±0.3	1.4±0.3	1.8±1.2	2.4±0.6*	2.4±0.6*	1.4±0.1	1.4±0.1	1.4±0.1
Cholesterol										
Total	42±14	36±17	71±29	71±29	47±24	66±32	66±32	51±8	51±8	51±8
Free	11±4	10±4	17±7	17±7	12±7	17±6	17±6	12±4	12±4	12±4
E/T	0.73±0.01	0.70±0.05	0.75±0.02	0.75±0.02	0.75±0.03	0.72±0.07	0.72±0.07	0.76±0.05	0.76±0.05	0.76±0.05
Inorganic phosphorus	4.5±0.7	4.5±0.9	4.7±0.3	4.7±0.3	5.8±2.6	5.4±0.4	5.4±0.4	4.6±1.1	4.6±1.1	4.6±1.1
Na ⁺	148.3±4.2	152.4±4.9	148.5±6.3	148.5±6.3	149.9±6.2	149.4±6.4	149.4±6.4	149.0±4.9	149.0±4.9	149.0±4.9
K ⁺	4.09±0.26	3.69±0.21	3.82±0.50*	3.82±0.50*	4.13±0.32	4.04±0.53	4.04±0.53	4.29±0.33	4.29±0.33	4.29±0.33
Ca ⁺⁺	12.8±0.6	12.8±1.0	11.5±0.8*	11.5±0.8*	11.6±1.0	11.5±1.7	11.5±1.7	12.5±1.0	12.5±1.0	12.5±1.0
Cl ⁻	109.0±2.4	109.9±3.7	108.5±9.0	108.5±9.0	113.3±3.1	111.3±4.0	111.3±4.0	109.9±4.2	109.9±4.2	109.9±4.2
Plasma PSP ^b	49±24	13±22	36±27	36±27	122±128	246±144	246±144	9±18*	9±18*	9±18*

Values represent means±S.D.

^a Except glucose in whole blood and PSP in plasma. ^b Value at 60 min after PSP administration.

Units: ALP, King Armstrong units; transaminases, Karmen units; uric acid, glucose, urea nitrogen, creatinine, cholesterol, inorganic phosphorus,

Ca⁺⁺, mg/100 ml; proteins, g/100 ml; Na⁺, K⁺, Cl⁻, mEq/l; PSP, µg/100 ml.

* Significantly different from control at P<0.05; ** significantly different from control at P<0.01.

点が1800mg/kg投与群の各1例に認められた。その他、肝臓の白色化が1800mg/kg投与群の1例、盲腸の赤色点が600mg/kg投与群の1例に観察された。

CET投与群では肉眼的に何ら異常は認められなかった。

(2) 臓器重量 (Table 4)

CEZ投与群では対照群と比較し、600mg/kg投与群で右腎臓重量の増加がみられたが、体重比では差は認められなかった。

その他の薬物投与群ではいずれも腎臓の湿重量および体重比とも対照群と差はみられなかった。

(3) 組織学的所見 (Table 5)

THR-221投与群：

600mg/kgを投与し3日目に死亡した1例では、肉眼的に腎臓の白色化と肥大がみられたが、組織学的には乳頭管上皮の軽度の増殖が観察されたにすぎなかった。その他では、1800mg/kg投与群の1例で尿細管の軽度の拡大を伴った線維化および硝子円柱が極く軽度

に観察された以外異常所見は認められなかった。

CEZ投与群：

肉眼的に白色化あるいは白色点のみられた例では、近位尿細管上皮の壊死が観察された。その程度は、600mg/kg投与群では軽度のものが2例、中程度のものが1例に、1800mg/kg投与群では軽度のものが1例、中程度のものが2例、強度のものが1例に認められた。さらに、これら近位尿細管上皮の壊死が観察された7例の内600mg/kg投与群の2例には極く軽度あるいは軽度の硝子円柱が、1800mg/kg投与群の4例には極く軽度あるいは中程度の硝子円柱が、また1800mg/kg投与群の1例には壊死組織への中程度の石灰沈着がみられた。その他では、肉眼的に黒色点が観察された1800mg/kg投与群の1例に嚢胞が認められた。

CET投与群：

異常所見は観察されなかった。

2. 7日間連続投与試験

1) 一般状態

THR-221投与群では200mg/kg/day投与群の2例、600mg/kg/day投与群の4例が投与開始1～4日目から排糞、排尿量の減少を示すかあるいは全く排糞、排尿がみられなくなった。その後、600mg/kg/day投与群の1例が投与開始3日後に死亡し、また両投与群の各1例には投与開始後5あるいは6日目より下痢便が認められた。下痢便の観察された600mg/kg/day投与群の1例は、投与開始後7日目にチアノーゼ、体温低下を示し、瀕死状態に陥ったので採血後切迫屠殺した。

CEZ投与群でも200mg/kg/day投与群の1例、600mg/kg/day投与群の3例が投与開始翌日あるいは2日目から排糞量、排尿量の減少を示すかあるいは全く排糞、排尿がみられなくなった。しかしながら、全身状態については特記すべき異常は観察されなかった。

CETの600mg/kg/day投与群では3例に散発的に排糞あるいは排尿量の減少を示す日がみ

Table 4 Absolute wet weight (g) and relative weight (mg%) of the kidney in male rabbits at 3 days after single intravenous administration of THR-221, CEZ and CET.

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Body weight (kg)	Kidney			
				Right		Left	
				(g)	(mg%)	(g)	(mg%)
Control (Saline)	—	4	2.92±0.37	7.46±0.27	258±30	7.40±0.50	256±26
THR-221	600	4	2.90±0.30	7.84±1.11	271±37	7.76±1.21	268±35
THR-221	1,800	4	2.95±0.28	7.83±1.47	267±55	7.97±1.70	272±60
CEZ	600	4	2.92±0.33	8.46±0.76*	292±35	8.55±0.95	294±36
CEZ	1,800	4	2.86±0.22	8.22±1.57	288±50	8.20±1.63	287±48
CET	1,800	4	2.90±0.20	7.50±0.89	259±28	7.24±0.92	250±28

Values represent means±S.D.

mg% : Milligrams of organ wet weight per 100g of body weight

* Significantly different from control at $p<0.05$

Table 5 Microscopic findings in the kidney from male rabbits at 3 days after single intravenous administration * of THR-221, CEZ and CET.

Compound	Control (Saline)	THR-221			CEZ			CET		
		600	1800	1800	600	1800	1800	600	1800	1800
Dose (mg/kg)	—									
No. of animals	4	4*	4	4	4	4	4	4	4	4
Grade	— ± + # ~	— ± + # ~	— ± + # ~	— ± + # ~	— ± + # ~	— ± + # ~	— ± + # ~	— ± + # ~	— ± + # ~	— ± + # ~
Glomerular change	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0
Tubular changes	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0
Necrosis of proximal tubules	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0
Fibrosis	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0
Hyaline cast	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0
Dilation of lumen	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0
Proliferation of epithelium in papillary ducts	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0
Cyst	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0
Calcification	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0
Pyelitis	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0

Ratings are as follows : —, no change ; ±, very slight ; +, slight ; # ~, moderate to severe.

* Including one animal which died on day 3.

Nephrotoxicity of Cefodizime sodium in rabbits

られたにすぎず、全身状態にも全例異常は観察されなかった。

2) 体重 (Fig. 3)

いずれの薬物投与群においても、全投与期間中、対照群と比較し体重に差はみられなかった。しかしながら、個体別に見た場合、THR-221投与群で下痢便の観察された200および600mg/kg/day投与群の各1例には漸次体重の減少が認められた。

Fig. 3 Body weight changes of male rabbits given THR-221, CEZ and CET intravenously for 7 days.

3) 摂餌量

対照群を含めたいずれの投与群においても投与前には、ほとんどの例が与えられた100gの餌を残すことはなかった。しかしながら、投与開始翌日あるいは2日目からTHR-221およびCEZ投与群において200mg/kg/dayの各1例、CEZ600mg/kg/day投与群の1例を除く全例が餌を残し全く摂餌しない日もみられた。CETの600mg/kg/day投与群では2例に餌の残す日がみられたが、その場合でも半分以上残すことはなかった。

4) 摂水量

摂水量の個体間のばらつきが大きく、いずれの薬物投与群においても、対照群と比較しほとんど差はみられなかった。しかしながら、個体別に見た場合THR-221の600mg/kg/day投与群の2例は全実験期間を通じ、摂水量の減少を示し、CEZの両投与群の各1例も減少を示す日が認められた。CET投与群では、ほとんど摂水量に影響はみられなかった。

5) 尿検査 (Table 6-1, 6-2, 6-3)

投与開始3日後：

THR-221およびCEZの600mg/kg/day投与群において尿pHの酸性化、高比重尿が1～2例にみられ、さらにCEZの600mg/kg/day投与群では2例に高蛋白尿(++)も認められた。

Table 6-1 Results of urinalyses in male rabbits before the start of 7-day repeated intravenous administration of THR-221, CEZ and CET.

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Appearance		Color			pH		Specific gravity				Protein				Glucose				
			C	T	F	M	LY	Y	YBDB	~6	~7	~8	~9	≤1.03	~1.04	~1.05	>1.05		-	±	+	++
Control (Saline)	—	4	0	0	4	0	0	3	1	0	0	4	0	1	2	1	0	1	3	0	0	4
THR-221	200	4	0	0	4	2	0	1	1	0	0	4	0	2	2	0	0	2	2	0	0	4
THR-221	600	4	0	0	4	3	1	0	0	0	2	1	1	4	0	0	0	3	1	0	0	4
CEZ	200	2	0	0	2	2	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2
CEZ	600	4	0	0	4	2	0	2	0	0	0	3	1	2	1	0	1	3	0	1	0	4
CET	600	3	0	0	3	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	2	0	0	3

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Bili- rubin	Ketone bodies	Occult blood	Urobi- linogen	Urine sediments						
							Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes				
Control (Saline)	—	4	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—
THR-221	200	4	4	4	4	1	3	0	4	4	4	4	4
THR-221	600	4	4	4	4	4	0	2	2	2	4	4	4
CEZ	200	2	2	2	2	4	0	0	4	0	4	4	4
CEZ	600	4	4	4	4	1	1	1	1	1	2	2	2
CET	600	3	3	3	3	2	1	0	3	3	3	3	3

Appearance : C, clear ; T, turbid ; FM, floating materials.
Color : LY, light yellow ; Y, yellow ; YB, yellowish brown ; DB, deep brown.
Grade : -, negative ; ±, slight ; +, moderate ; ++, severe.

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Appearance		Color		pH		Specific gravity			Protein			Glucose				
			C T FM		LYDPYBDBWY		~6 ~7 ~8 ~9		≤1.03	~1.04	>1.05	—	±	+	#				
			C	T	FM	LYDPYBDBWY	~6	~7											
Control (Saline)	—	4	0	0	4	1 0 1 1 1	0	0	4	0	0	1	3	0	2	0	0	4	
THR-221	200	4	0	0	4	0 1 3 0 0	0	0	4	0	0	2	2	0	1	3	0	0	4
THR-221	600	3	0	0	3	0 0 3 0 0	1	2	0	0	0	1	0	2	1	0	2	0	3
CEZ	200	3	0	0	3	0 0 2 0 1	0	0	3	0	0	1	2	0	1	2	0	0	3
CEZ	600	4	0	0	4	1 0 3 0 0	1	0	3	0	1	0	2	1	1	0	1	2	4
CET	600	3	0	0	3	0 0 2 0 1	0	0	3	0	1	1	1	0	0	2	1	0	3

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Bili- rubin	Ketone bodies	Occult blood	Uro- linogen	Urine sediments		
							Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes
Control (Saline)	—	4	4	4	4 0	3 0 1	1 3 0	—	—
THR-221	200	4	4	4	4 0	3 1 0	2 2 0	4	4
THR-221	600	3	3	3	3 0	3 0 0	1 1 1	3	3
CEZ	200	3	3	3	3 0	2 1 0	1 2 0	3	3
CEZ	600	4	4	4	4 0	4 0 0	1 2 1	4	4
CET	600	3	3	3	2 1	2 1 0	0 2 1	3	3

Appearance : C, clear ; Turbid ; FM floating materials.
 Coler : LY, light yellow ; DP, deep purple ; YB, yellowish brown ; DB, deep brown ; WY, whitish yellow.
 Grade : -, negative ; $\pm$, slight ; +, moderate ; $\#$, severe.

Table 6-3. Results of urinalyses in male rabbits given THR-221, CEZ and CET intravenously for 7 days.

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Appearance		Color		pH ~6 ~7 ~8 ~9	Specific gravity			Protein		Glucose							
			C	T	LY	DB		WY	RY	BY	≤1.03	~1.04		~1.05	>1.05					
Control (Saline)	—	4	0	0	4	1	1	1	0	0	0	1	2	1	0	2	2	0	0	4
THR-221	200	4	0	1	3	1	0	0	0	2	1	1	0	3	0	2	1	1	0	4
THR-221	600	3	0	0	3	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	2	0	3
CEZ	200	4	0	0	4	0	0	3	0	1	0	0	0	1	3	1	2	1	0	4
CEZ	600	4	0	0	4	2	0	0	0	2	0	1	0	2	1	1	0	2	2	4
CET	600	2	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	1	0	1	0	2

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Bili- rubin	Ketone bodies	Occult blood	Urobi- linogen	Urine sediments											
							Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes									
Control (Saline)	—	4	4	4	3	0	1	1	2	1	0	4	0	3	0	0	1	4
THR-221	200	4	4	4	4	0	0	0	1	2	1	2	1	4	0	0	0	4
THR-221	600	3	3	3	2	1	0	2	1	0	2	1	1	2	1	0	0	3
CEZ	200	4	4	4	4	0	0	0	2	2	0	1	2	4	0	0	0	4
CEZ	600	4	4	4	4	0	0	0	3	1	0	1	2	4	0	0	0	4
CET	600	2	2	2	2	0	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	2

Appearance : C, clear ; T, turbid ; FM, floating materials.
Color : LY, light yellow ; DB, deep brown ; WY, whitish yellow ; RY, reddish yellow ; YB, yellowish brown ; Y, yellow.
Grade : —, negative ; ±, slight ; +, moderate ; #, severe.

Nephrotoxicity of Cefodizime sodium in rabbits

その他には、対照群の1例がウロビリノーゲン陽性（+）を示した。

投与開始7日後：

THR-221の両投与群およびCEZの600mg/kg/day投与群の各1例に尿pHの酸性化がみられ、高比重尿がTHR-221およびCEZの600mg/kg/day投与群の1～2例に認められた。その他、対照群の1例に潜血反応陽性で沈渣中に赤血球が観察され、また対照群およびTHR-221の200mg/kg/day投与群の各1例はウロビリノーゲンが陽性（+）であった。

上記以外の検査項目については、投与開始3および7日後ともいずれの投与群においても特記すべき所見はみられなかった。

6) 血液生化学的検査 (Table 7-1, 7-2, 7-3)

投与開始3日後：

THR-221投与群においては対照群と比較し、200および600mg/kg/dayの両群ともいずれの検査項目においても差がみられなかった。また個体別に見ても、全例、いずれの検査項目においても特記すべき変動は認められなかった。

CEZ投与群においては対照群と比較し、200mg/kg/day投与群でクレアチニン量の上昇、600mg/kg/day投与群でGPT値の低下を認めたにすぎず、クレアチニン量の上昇も投与前値と比較すると差はみられなかった。しかしながら、個体別に見た場合、GPT値の低下が200mg/kg/day投与群の3例、600mg/kg/day投与群の全例に、また、600mg/kg/day投与群では尿素窒素量の上昇が3例、極く軽度ではあるが、クレアチニン量の上昇が2例に認められた。

CETの600mg/kg/day投与群では、対照群と比較し、クレアチニン量の上昇がみられたが投与前値と差は認められなかった。

投与開始7日後：

THR-221投与群では、対照群と比較し、200mg/kg/day投与群で尿素窒素量およびクレアチニン量の上昇が、また、600mg/kg/day投与群で遊離コレステロール量の上昇がみられた。しかし、200mg/kg/day投与群でみられた尿素窒素量およびクレアチニン量の変動は投与前値と比較した場合、差は認められなかった。個体別に見た場合、600mg/kg/day投与群で最終投与翌日に切迫屠殺した例においてGOT、尿酸、尿素窒素、血糖、クレアチニン、無機リン、 K^+ の各検査値の上昇と Cl^- 値の低下が認められた。その他の例ではTHR-221の200mg/kg/day投与群の1例にGPT値の低下がみられたにすぎなかった。

CEZ投与群では、200および600mg/kg/dayの両群ともに対照群と比較し、有意にGPT値の低下が認められた。その他に対照群と比較し、200mg/kg/day投与群で尿素窒素量の上昇、600mg/kg/day投与群でアルブミン値およびA/G比の低下、クレアチニン量の上昇を認めた。しかしながら、尿素窒素量、A/G比、クレアチニン量は投与前値と比較した場合、有意差は認められず、アルブミン値も特に大きな変動ではなかった。個体別に見た場合には、両投与群の全例にGPT値の低下が、600mg/kg/day投与群の1例に極く軽度の尿素窒素量の上昇がみられた。

CETの600mg/kg/day投与群では、対照群と比較し、アルブミン値の低下、尿素窒素量およびクレアチニン量の上昇を認めた。しかしながら、投与前値と比較した場合、尿素窒素量、クレアチニン量とも有意差はみられなかった。また個体別に見た場合も特記すべき変動を示す検査項目は、いずれの動物においても認められなかった。

7) PSP試験 (Table 7-1, 7-2, 7-3)

いずれの薬物投与群においても対照群と比較し、投与開始3および7日後とも血中PSP値に有意差は認められなかった。しかしながら、個体別に見た場合、CEZの600mg/kg/day投与群の投与開始3日後の検査値において3例が高値を示し、血中PSPの停滞を認めた。

8) 病理学的検査

(1) 肉眼的所見

対照群では肝臓表面の嚢胞が1例に観察されたにすぎなかった。THR-221投与群では、600mg/kg/day投与群の投与開始3日後に死亡した1例に腎臓の暗赤色点と肝臓の白色点があり、さらに7日後に屠殺した1例には肝臓の白色点、盲腸腔の拡大と壁の肥厚、腸間膜のゼリー状物質の貯留が観察された。その他では600mg/kg/day投与群の2例に盲腸腔の拡大があり、1例に腹水の貯留が観察された。

CEZ投与群では、腎臓の白色化が600mg/kg/day投与群の3例にみられ、その内1例は肥大を伴っていた。その他、200mg/kg/day投与群では腎臓表面の嚢胞が1例に、600mg/kg/day投与群では肝臓の白色点があり2例に、黄白色点があり1例に、盲腸腔の拡大、腹水の貯留がそれぞれ1例に観察された。

CET投与群では肉眼的には何ら異常所見はみられなかった。

(2) 臓器重量 (Table 8)

いずれの薬物投与群においても対照群と比較し、腎臓の湿重量および体重比に差はみられなかった。

(3) 組織学的所見 (Table 9)

対照群：異常所見は観察されなかった。

THR-221投与群：

肉眼的に腎臓表面の暗赤色点のみられた600mg/kg/day投与群の死亡例で、極く軽度の出血が観察された。その他では、600mg/kg/day投与群の屠殺例で尿細管腔の極く軽度の拡大が観察されたにすぎなかった (Photo. 1, 正常例)

CEZ投与群：

肉眼的に白色化のみられた600mg/kg/day投与群の3例と肉眼的には特に異常所見を認めなかった200mg/kg/day投与群の1例に、近位尿細管上皮の極く軽度から中程度の壊死が観察された。さらに、600mg/kg/day投与群の3例には、壊死した近位尿細管上皮の極く軽度から中程度の再生像が観察された (Photo 2)。その他、600mg/kg/day投与群で極く軽度の硝子円柱が1例に、極く軽度あるいは中程度の尿細管腔の拡大が2例に、また嚢胞が200mg/kg/day投与群の1例に認められた。

Table 7-1. Results of serum^a chemical tests in male rabbits before the start of 7-day repeated intravenous administration of THR-221, CEZ and CET.

Compound	Dose (mg/kg/day)	Control (Saline)			THR-221			CEZ			CET		
		-			200			200			600		
No. of animals		4			4			4			4		
ALP	12.2±4.5	10.7±3.1			10.8±3.1			8.6±3.0			10.1±2.2		
GOT	50±25	71±38			49±21			56±34			29±13		
GPT	29±11	43±14			42±17			30±24			25±8		
Uric acid	0.3±0.1	0.3±0.1			0.3±0.1			0.3±0.1			0.3±0.1		
Blood glucose	104±7	106±7			107±4			113±15			105±14		
Proteins													
Total	5.9±0.2	5.9±0.2			5.8±0.2			5.8±0.2			5.7±0.3		
Albumin	2.7±0.1	2.7±0.1			2.7±0.1			2.7±0.1			2.6±0.2		
Globulin	3.2±0.2	3.1±0.1			3.2±0.1			3.2±0.1			3.1±0.1		
A/G	0.85±0.03	0.87±0.04			0.85±0.05			0.84±0.02			0.82±0.03		
Urea nitrogen	19.8±2.7	21.0±0.3			21.4±1.4			22.4±3.9			20.8±2.7		
Creatinine	1.1±0.1	1.3±0.2			1.2±0.1			1.3±0.2			1.2±0.2		
Cholesterols													
Total	40±12	51±31			27±9			33±14			61±37		
Free	13±4	17±8			10±5			11±4			19±7		
E/T	0.66±0.04	0.65±0.04			0.64±0.06			0.65±0.06			0.64±0.13		
Inorganic phosphorus													
Na ⁺	5.8±0.7	5.7±0.4			5.7±0.3			5.6±0.6			5.5±0.9		
K ⁺	140.5±2.1	141.8±1.9			140.1±1.8			142.2±2.8			140.7±1.0		
Ca ⁺⁺	5.49±0.21	5.55±0.11			5.06±0.35			5.36±0.43			5.13±0.21		
Cl ⁻	11.7±1.1	11.8±1.0			12.2±0.3			12.5±0.6			11.9±0.6		
Plasma PSP ^b	111.0±1.0	111.4±2.0			111.4±2.1			111.8±2.8			112.8±1.3		
	6±12	13±17			13±17			17±22			17±26		

Values represent means±S.D.

^a Except glucose in whole blood and PSP in Plasma. ^b Value at 60 min after PSP administration.Units : ALP, King Armstrong units ; transaminases, Karmen units ; uric acid, glucose, urea nitrogen, creatinine, cholesterols, inorganic phosphorus, Ca⁺⁺, mg/100 ml ; proteins, g/100ml ; Na⁺, K⁺, Cl⁻, mEq/l ; PSP, μ g/100 ml.

* Significantly different from control at P<0.05.

Table 7-2. Results of serum^a chemical tests in male rabbits given THR-221, CEZ and CET intravenously for 3 days.

Compound	Dose (mg/kg/day)	Control (Saline)		THR-221		CEZ		CET	
		—	4	200	600	200	600	600	600
No. of animals			4	4	3	4	4	4	4
ALP		10.4±3.0	7.3±1.0	7.7±2.3	8.5±1.1	7.1±2.0	8.5±1.1	11.1±2.1	11.1±2.1
GOT		57±47	46±28	48±33	30±9	36±8	30±9	45±16	45±16
GPT		23±11	29±5	37±8	3±1*	10±9	3±1*	31±20	31±20
Uric acid		0.5±0.7	0.3±0.2	0.3±0.1	0.2±0.2	0.2±0.1	0.2±0.2	0.3±0.1	0.3±0.1
Blood glucose		117±5	126±15	102±12	112±8	139±21	112±8	132±15	132±15
Proteins									
Total		6.1±0.9	5.8±0.6	5.9±0.3	5.6±0.4	5.6±0.3	5.6±0.4	5.6±0.2	5.6±0.2
Albumin		2.7±0.4	2.5±0.3	2.5±0.2	2.4±0.1	2.4±0.3	2.4±0.1	2.4±0.1	2.4±0.1
Globulin		3.4±0.5	3.3±0.4	3.4±0.2	3.2±0.3	3.2±0.1	3.2±0.3	3.3±0.2	3.3±0.2
A/G		0.78±0.03	0.77±0.05	0.75±0.06	0.75±0.05	0.74±0.08	0.75±0.05	0.71±0.05	0.71±0.05
Urea nitrogen		16.8±4.8	19.8±1.2	20.4±1.0	21.7±3.4	23.5±3.8	41.6±21.1	21.7±3.4	21.7±3.4
Creatinine		1.1±0.1	1.2±0.2	1.2±0.0	1.6±0.4	1.4±0.2*	1.6±0.4	1.3±0.0*	1.3±0.0*
Cholesterols									
Total		47±26	72±42	53±24	86±47	45±21	86±47	46±13	46±13
Free		17±13	22±12	16±8	15±5	14±5	26±13	15±5	15±5
E/T ¹⁰⁰		0.65±0.06	0.68±0.03	0.69±0.01	0.67±0.03	0.66±0.09	0.68±0.03	0.67±0.03	0.67±0.03
Inorganic phosphorus		6.0±1.8	4.4±2.7	5.8±1.3	5.6±1.0	5.7±2.7	5.5±1.6	5.6±1.0	5.6±1.0
Na ⁺		139.7±2.3	140.9±2.2	142.8±1.0	140.4±1.0	141.3±2.1	139.7±1.8	140.4±1.0	140.4±1.0
K ⁺		5.44±0.97	5.17±1.05	4.94±0.70	4.78±0.45	4.89±0.53	4.74±1.00	4.78±0.45	4.78±0.45
Ca ⁺⁺		13.0±2.2	12.1±0.4	11.2±0.7	12.3±1.5	11.5±1.5	11.0±1.3	12.3±1.5	12.3±1.5
Cl ⁻		107.8±2.9	106.7±1.7	109.1±4.2	108.3±1.4	108.4±3.2	108.9±1.7	108.3±1.4	108.3±1.4
Plasma PSP ^b		29±14	16±20	0±0	23±26	39±17	142±93	23±26	23±26

Values represent means±S.D.

^a Except glucose in whole blood and PSP in plasma. ^b Value at 60 min after PSP administration.Units: ALP, King Armstrong units; transaminases, Karmen units; uric acid, glucose, urea nitrogen, creatinine, cholesterols, inorganic phosphorus, Ca⁺⁺, mg/100 ml; proteins, g/100 ml; Na⁺, K⁺, Cl⁻, mEq/l; PSP, µg/100 ml.

* Significantly different from control at P<0.05.

Table 7-3. Results of serum^a chemical tests in male rabbits given THR-221, CEZ and CET intravenously for 7 days.

Compound	Control (Saline)	THR-221			CEZ			CET		
		200	600	200	200	600	600	200	600	600
Dose (mg/kg/day)	—	4	3	4	4	4	4	4	4	4
No. of animals	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4
ALP	11.2±4.0	6.8±2.1	6.6±1.6	7.9±3.4	5.8±2.3	10.4±1.4	43±3	30±17	0.2±0.1	129±25
GOT	46±21	46±35	55±45	40±12	43±28	30±17	30±17	0.2±0.1	129±25	107±9
GPT	24±10	28±18	30±7	7±4*	3±1*	0.3±0.1	0.3±0.1	0.2±0.1	129±25	107±9
Uric acid	0.2±0.1	0.2±0.1	0.5±0.8	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	129±25	107±9
Blood glucose	131±25	109±14	159±105	124±15	107±9	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	129±25	107±9
Proteins										
Total	5.6±0.3	5.5±0.5	5.0±0.8	5.4±0.2	5.5±0.3	5.5±0.2	5.5±0.2	5.5±0.2	5.5±0.2	5.5±0.2
Albumin	2.6±0.1	2.4±0.4	2.1±0.6	2.4±0.2	2.2±0.3*	2.4±0.1*	2.4±0.1*	2.4±0.1*	2.4±0.1*	2.4±0.1*
Globulin	3.1±0.2	3.1±0.1	3.0±0.2	3.0±0.1	3.3±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1	3.2±0.1
A/G	0.83±0.06	0.77±0.13	0.68±0.15	0.77±0.09	0.66±0.11*	0.74±0.01	0.74±0.01	0.74±0.01	0.74±0.01	0.74±0.01
Urea nitrogen	17.5±1.2	24.5±3.2**	35.8±34.3	21.7±2.1*	22.1±6.7	21.6±2.5*	21.6±2.5*	21.6±2.5*	21.6±2.5*	21.6±2.5*
Creatinine	1.1±0.1	1.4±0.2*	2.2±1.8	1.3±0.1	1.5±0.2*	1.3±0.1*	1.3±0.1*	1.3±0.1*	1.3±0.1*	1.3±0.1*
Cholesterols										
Total	51±24	109±60	90±29	52±29	142±111	60±17	60±17	60±17	60±17	60±17
Free	14±8	30±17	30±5*	14±7	44±30	16±6	16±6	16±6	16±6	16±6
E/T	0.72±0.04	0.72±0.04	0.62±0.20	0.73±0.03	0.67±0.07	0.74±0.02	0.74±0.02	0.74±0.02	0.74±0.02	0.74±0.02
Inorganic phosphorus										
Na ⁺	139.7±1.2	138.9±1.4	140.7±1.5	139.5±2.8	138.3±3.4	138.6±1.8	138.6±1.8	138.6±1.8	138.6±1.8	138.6±1.8
K ⁺	3.71±0.46	3.59±0.85	6.87±5.83	3.80±0.12	3.87±0.33	3.63±0.27	3.63±0.27	3.63±0.27	3.63±0.27	3.63±0.27
Ca ⁺⁺	12.8±0.2	12.1±0.9	11.9±1.1	12.0±0.7	11.9±1.1	12.4±0.6	12.4±0.6	12.4±0.6	12.4±0.6	12.4±0.6
Cl ⁻	107.6±1.7	107.3±2.2	101.5±8.6	104.7±2.3	106.4±3.2	107.3±0.4	107.3±0.4	107.3±0.4	107.3±0.4	107.3±0.4
Plasma PSP ^b	23±15	18±21	21±29	13±17	8±16	4±8	4±8	4±8	4±8	4±8

Values represent means±S.D.

^a Except glucose in whole blood and PSP in plasma. ^b Value at 60 min after PSP administration.Units: ALP, King Armstrong units; transaminases, Karmen units; uric acid, glucose, urea nitrogen, creatinine, cholesterol, inorganic phosphorus, Ca⁺⁺, mg/100 ml; proteins, g/100 ml; Na⁺, K⁺, Cl⁻, mEq/l; PSP, µg/100 ml.

* Significantly different from control at P<0.05; ** significantly different from control at P<0.01.

Table 8 Absolute wet weight (g) and relative weight (mg%) of the Kidney in male rabbits given THR-221, CEZ and CET intravenously for 7 days.

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Body weight (kg)	Kidney			
				Right		Left	
				(g)	(mg%)	(g)	(mg%)
Control (Saline)	—	4	2.88±0.39	7.98±1.67	275±27	8.34±1.78	288±32
THR-221	200	4	2.75±0.41	7.38±1.05	269±12	7.45±1.26	271±9
THR-221	600	3	2.79±0.50	7.64±2.02	276±73	7.35±2.26	266±86
CEZ	200	4	2.82±0.35	7.31±1.15	258±13	7.27±1.21	256±14
CEZ	600	4	2.79±0.42	7.92±1.20	286±30	7.86±1.11	283±24
CET	600	4	2.84±0.26	7.39±1.34	259±25	7.38±1.18	259±19

Values represent means±S.D.

mg% : Milligrams of organ wet weight per 100 g of body weight.

Table 9 Microscopic findings in the kidney from male rabbits given THR-221, CEZ and CET intravenously for 7 days.

Compound		Control (Saline)	THR-221			CEZ			CET		
Dose (mg/kg/day)		—	200	600		200	600		600		
No. of animals		1	4	4*		4	4		4		4
Grade		+ ± + + # ~	— ± + + #	— ± + + #		— ± + + #	— ± + + #		— ± + + #		— ± + + # ~
Glomerular change		4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0		4 0 0 0	4 0 0 0		4 0 0 0		4 0 0 0
Tubular change											
Necrosis of proximal tubules		4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0		4 0 0 0	3 1 0 0		1 0 2 1		4 0 0 0
Regeneration of proximal tubules		4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0		4 0 0 0	4 0 0 0		1 1 1 1		4 0 0 0
Hyaline cast		4 0 0 0	4 0 0 0	3 1 0 0		4 0 0 0	4 0 0 0		3 1 0 0		4 0 0 0
Dilation of tubular lumen		4 0 0 0	4 0 0 0	4 0 0 0		4 0 0 0	4 0 0 0		2 1 0 1		4 0 0 0
Cyst		4 0 0 0	4 0 0 0	3 1 0 0		3 1 0 0	4 0 0 0		4 0 0 0		4 0 0 0
Hemorrhage		4 0 0 0	4 0 0 0	3 1 0 0		4 0 0 0	4 0 0 0		4 0 0 0		4 0 0 0

Ratings are as follows : —, no. change ; ±, very slight ; +, slight ; # ~, moderate to severe.

* Including one animal which died on day 3, and another animal sacrificed on day 7

Photo. 1 Kidney from a male rabbit given 600mg/kg/day of THR-221, showing no abnormal finding. H & Estain, $\times 25$.

Photo. 2 Kidney from a male rabbit given 600mg/kg/day of CEZ, showing necrosis and regeneration of epithelial cells in proximal tubules. H & E stain, $\times 25$.

CET投与群：

異常所見は観察されなかった。

考 察

THR-221を雄性ウサギに単回あるいは7日間連続静脈内投与した時の腎臓への影響についてCEZおよびCETを対照薬として比較検討した。

1. 単回投与試験

THR-221, CEZおよびCETのいずれの薬物投与群においても排糞量, 排尿量の減少が観察され, それと平行して摂餌量, 摂水量の減少が認められた。しかしながら, 全身状態においてはTHR-221の600mg/kg投与群の1例がチアノーゼ, 体温低下, 下痢を示して投与3日後に死亡した以外, いずれの薬物投与群においても特記すべき異常はみられなかった。また, 死亡例では体重の減少を認めたが, 他の動物ではいずれの薬物投与群においても体重への影響は認められなかった。

尿検査において, 各薬物投与群に潜血反応陽性で尿沈渣中に赤血球の観察された例がみられたが, 同様の变化は対照群でも認められており, 採尿の際のカテーテル挿入時に尿道あるいは膀胱を損傷したことによる可能性が考えられる。

THR-221投与群では尿検査時, 600mg/kg投与群の死亡例で尿糖陽性, 1800mg/kg投与群の1例に尿糖陽性と高蛋白尿がみられた。しかしTHR-221の両投与群とも血液生化学的検査およびPSP検査において腎機能障害を示唆する所見は何ら認められなかった。病理学的検索においては, 腎重量には影響はみられず, 肉眼的に600mg/kg投与群で死亡した1例に腎臓の白色化と肥大を認めたが, 他の動物では特記すべき肉眼所見はみられなかった。組織学的には1800mg/kg投与群の1例で尿細管の拡大を伴った線維化および硝子円柱が観察された。しかし, この変化は尿細管病変の陳旧化した修復像であり, THR-221の投与により生じた変化とは考え難く, 死亡例を含め, THR-221投与によると考えられる腎臓の器質的变化は全く認められなかった。一方, CEZ投与群では尿検査時, 高蛋白尿が600mg/kg投与群で2例, 1800mg/kg投与群で1例, 尿沈渣中に多数の上皮細胞の出現を示した例が600mg/kg投与群の2例に観察された。また, 頻度, 程度とも用量に依存して, 血清尿素窒素量およびクレアチニン量の上昇がみられ, PSP試験においても, 血中PSPの停滞を示し明らかに腎機能障害を示唆する所見が認められた。さらに, 病理学的検索においても両投与群とも, 肉眼的にほとんどの例が腎臓の白色化を示し, 組織学的にも明らかに腎障害を示唆する近位尿細管上皮の壊死, 硝子円柱および石灰化が観察された。CET投与群についてはいずれの検査においても, 特に腎障害を示唆する所見はみられなかった。

これらの結果から, THR-221と今回用いた2対照物質の単回静脈内投与時の腎毒性の強さを比較すると, THR-221はCEZよりも明らかに弱く, CETに近いものと考えられた。

2. 7日間連続投与試験

THR-221およびCEZの600mg/kg/day投与群のほとんどの例において、単回投与時と同様排糞量および排尿量の減少が観察され、摂餌量、摂水量の減少も認められた。CET投与群では投与期間中に散発的に排糞、排尿量の減少を示す例が観察されたにすぎず、摂餌量の減少の程度も軽く、摂水量にもほとんど影響はみられなかった。全身状態においてはTHR-221の600mg/kg/day投与群の1例が、投与開始3日後に死亡し、また他の1例が投与開始7日後にチアノーゼ、体温低下、下痢を示し、瀕死状態に陥ったので切迫屠殺した。この例の投与開始7日後の血液生化学的検査において、血清GOT、尿酸、尿素窒素、血糖、クレアチニン、無機リン、 K^+ の各検査値の上昇と Cl^- 値の低下が認められた。しかしながら、瀕死状態に陥った動物においては、しばしば同様の種々の検査値の変動が観察されることから、今回の場合も瀕死に際し生体が恒常性を失ったために起こった変化と考えられる。この切迫屠殺例を除いてはいずれの薬物投与群においても特記すべき異常はみられなかった。また、体重の減少は下痢便の観察されたTHR-221の200および600mg/kg/day投与群の各1例に認められるのみであり、他の薬物投与群においてもほとんど体重への影響は認められなかった。

さらにTHR-221投与群では600mg/kg/day投与群の尿検査で高比重尿（1例）、高蛋白尿（2例）がみられた以外、血液生化学的検査およびPSP検査においても何ら腎機能障害を示唆する所見は認められなかった。また病理学的検索においても、腎臓重量には影響はみられず、肉眼的、組織学的にも死亡例、屠殺例を含めTHR-221投与によると考えられる腎臓の変化は全く観察されなかった。一方、CEZ投与群では、600mg/kg/day投与群で投与開始3日後において2例に高蛋白尿がみられ、また血液生化学的検査において血清尿素窒素量およびクレアチニン量の上昇がみられた。さらに、PSP試験においても血中PSPの停滞が認められ、明らかに腎機能障害を示唆する所見がみられた。投与開始7日後ではこれらの検査値にほとんど異常は認めなかったが、病理学的検索において、肉眼的に600mg/kg/day投与群の3例に腎臓の白色化が観察され、組織学的にも明らかに腎障害を示唆する近位尿細管上皮の壊死が200および600mg/kg/day投与群のそれぞれ1および3例にみられた。さらに600mg/kg/day投与群では壊死部の再生像、硝子円柱、尿細管腔の拡大等の変化も認められた。CET投与群についてはいずれの検査においても、特に腎障害を示唆する所見はみられなかった。

これらの結果から、単回投与時と同様7日間連続静脈内投与時のTHR-221の腎毒性の強さはCEZよりも明らかに弱く、CETに近いものと考えられる。

その他、単回あるいは7日間連続静脈内投与試験において尿検査時、各薬物投与群で高比重尿および尿pHの酸性化を示す例がみられたが、高比重尿は摂水量の減少と、また尿pHの酸性化は、ウサギに水のみを与え絶食させると尿pHの酸性化がみられることから、摂餌量の減少と関連しているものと考えられる。

CEZをウサギに大量投与すると血清GPT活性が特異的に低下することが報告（原田ら、

1979., 原田ら, 1980) されており, 今回のウサギの実験においてもCEZ投与群に著明なGPT活性の低下が認められた。この血清GPT値の低下は, THR-221投与群の単回あるいは7日間連続静脈内投与試験でも観察されたが, いずれの場合も投与量との関連性もなく, 散発的にみられたにすぎなかったことからCEZとは異なり偶発的な変化であると考えられる。

以上, 今回実施した実験結果を総合すると, THR-221をウサギに単回あるいは7日間連続静脈内投与した時の腎毒性作用を, 今回用いた対照物質と比較するとCEZ>>THR-221≒CETの順となり, THR-221は極めて腎毒性作用の少ない抗生物質の中に分類されるものと思われる。

要 約

THR-221をウサギに単回および7日間連続静脈内投与した時の腎臓への影響について, Cefazolin (CEZ) およびCephalothin (CET) を対照物質として比較検討した。

単回投与試験において, THR-221およびCETは1800mg/kgの高用量を投与しても特に腎毒性作用を示さなかった。しかしながらCEZでは600および1800mg/kgの両投与群において血清尿素窒素量, クレアチニン量の上昇および血中PSPの停滞がみられ, 明らかに腎機能低下を示唆する所見が認められた。さらに病理学的検索においても, 肉眼的に腎臓の白色化を示し, 組織学的にも腎障害を示唆する近位尿細管上皮の壊死, 硝子円柱および石灰化が観察された。

7日間連続投与試験においてもTHR-221およびCETは600mg/kg/dayを投与しても腎毒性作用を示さなかったが, CEZ投与群では, 単回投与時と同様の腎機能低下を示唆する所見ならびに腎臓の器質的障害像が観察された。

以上の結果より, THR-221をウサギに静脈内投与した時の腎臓への影響は, CEZよりも明らかに弱くCETと同等と考えられた。

参 考 文 献

- Gault, M. H. (1966): The plasma phenolsulfonphthalein index (PSPI) of renal function, 1. Theoretical considerations and investigative studies. *Canad. Med. Ass. J.*, **94**, 61-67.
- 原田喜男, 岡本孝夫, 豊島久美子 (1979): 腎毒性を指標にしたCefamandoleの家兎における毒性試験—単回および7回連続投与試験—. *Chemotherapy*, **27**, S-5, 701-739.
- 原田喜男, 豊島久美子 (1980): 腎毒性を指標にした6059-Sの家兎における毒性試験—単回および7回連続投与試験—. *Chemotherapy*, **28**, 1202-1225.
- 梶本義衛, 倉本昌明 (1968): CephalothinおよびCephaloridineの家兎に対する腎毒性の比較. *Japan. J. Antibiotics*, **21**, 124-130.
- Perkins, R.L., Apicella, M. A., Lee, I., et al (1968): Cephaloridine and cephalothin; Comparative studies of potential nephrotoxicity. *J. Lab. & Clin. Med.*, **71**, 75-84.
- Silverblatt, F., Harrison, W. O. and Turck, M. (1973): Nephrotoxicity of cefazolin antibiotics in experimental animals. *J. Infect. Dis.*, **128**, 367-372.

Hiroshi MORIOKA et al.

上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 他 (1970) : Cefazolinに関する研究. *Chemotherapy*, **18**, 564
-570.

渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之 (1970) : Cefazolin Sodiumの毒性および胎仔への影響.
Chemotherapy, **18**, 528-543.