

新合成 Penicillin T-1220 に関する薬理学的研究

第1報：一般薬理作用

山中康光・河野静子・建石英樹・荒谷春恵

広島大学医学部薬理学教室

T-1220 は Gram 陰性菌のなかでも難治性感染症の起炎菌とされている *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに優れた抗菌作用をしめす新しい半合成 penicillin であり, Ampicillin (ABPC) の amino 基に, 4-ethyl-2, 3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入したものの Na 塩である。

その毒性については, 富山化学の研究陣により急性および慢性毒性が検討され, LD₅₀ は i.v. で 5.01g/kg (マウス), 2.71g/kg (ラット), >6g/kg (イヌ) および >4g/kg (サル) であり, 毒性が低く, また, 0.5~2g/kg を6カ月間連続投与したラットおよびイヌの実験でも1, 2の所見を除きみとむべき変化はないと述べられている¹⁾。

また, 一般薬理作用については, 富山化学の研究陣により検討され, ほとんどみとむべき作用のないことが報告されている¹⁾。

私どもは, T-1220入手の機会を得たので, その一般薬理作用を検討し, その母物質である Ampicillin ならびに抗菌像の類似した半合成 Penicillin-Carbenicillin (CBPC) と比較した。また, 側鎖物質の P-32 (1-ethyl-2, 3-dioxopiperazine) についても併せて検討した。

I. 実験材料

1. 供試動物

体重 2.2kg 前後の健常雄性ウサギ, 体重 300g 前後の健常雄性モルモット, 体重 25g 前後のトノサマガエルならびに体重 180g 前後の非妊健常雌性, 自家妊娠 (第16~19日) および健常雄性 Wistar 系ラットを用いた。

2. 供試薬物

T-1220 (Sodium 6-[D(-)- α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -phenylacetamido] penicillanate) (富山化学), P-32 (1-ethyl-2, 3-dioxopiperazine) (富山化学), atropine sulfate (At) (東京化成), histamine dihydrochloride (Hist) (和光純薬), acetylcholine chloride (Ach) (第一製薬), adrenaline hydrochloride (Ad) (三共), barium chloride (BaCl₂) (石津製薬), pentobarbital sodium (大日本製薬) および procaine hydrochloride (第一製薬) をそれぞれ使用の際, 生塩水, 栄養液

に溶解または懸濁液として実験に用いた。なお, T-1220 は力価で表示した。

II. 実験方法

1. 循環器に及ぼす影響

1) 呼吸および血圧に対する作用

体重 2.0~2.5kg の健常雄性ウサギを用い, pentobarbital sodium 30mg/kg (i.v.) で麻酔後, 背位に固定し, 気管にカニューレを挿入し, 呼吸ピックアップ (日本光電 MTR-2TI) を介し, ならびに, 右総頸動脈にカニューレを挿入し, 血圧トランスジューサー (日本光電 MPu-0.5) を介し, 多用途監視記録装置 (日本光電 RM-45) に接続して呼吸および血圧を同時記録した。被験液は, 大腿静脈からカニューレを通じて, 原則として 0.5ml を超えないように注入し, 直ちに生塩水 0.5ml を注入した。

2) 摘出心臓に対する作用

体重 25g 前後のカエルについて, 塩谷三法により酸素を飽和した Ringer 液を灌流しながら, その自動運動を煤紙上に描記させた。体重 250~300g の健常雄性モルモットを用い, 常法にしたがい心房標本を作り, 直ちに混合ガス (95% O₂ + 5% CO₂) を飽和させた 30℃ の Tyrode 液を充した Magnus 槽に懸垂し, その自動運動を FD ピックアップ (日本光電 SB-IT) を介して記録した。

3) 心電図に対する作用

体重 2.0~2.5kg の健常雄性ウサギを背位に固定し, 充分安静となった後に実験を開始した。薬物は耳静脈から注射し, その際液量は 1ml を超えないようにした。薬物適用直後から 15秒, 30秒, 45秒, 1分, 1.5分, 2分, 3分, 4分, 5分, 7分および 10分後の心電図 (第II誘導) を日本光電心電計 (MC-11) を用いて記録し, 薬物適用前のそれと比較した。

4) 血管に対する作用

摘出ウサギ耳殻血管灌流量を KRAWKOW-PISSEMSKI 法により, 灌流液の 1分間流出滴数を測定した。薬物は動脈に挿入したカニューレに近いゴム管内に, 過剰の圧を加えないように注意しながら, 0.5ml を注入し, 薬物濃度は注入時のそれに表示した。ウサギ皮膚血管透過性は

Fig. 1 Effect of T-1220 on blood pressure and respiration of the rabbit

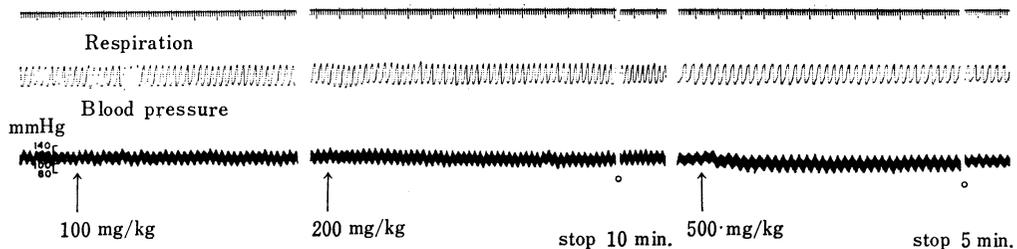
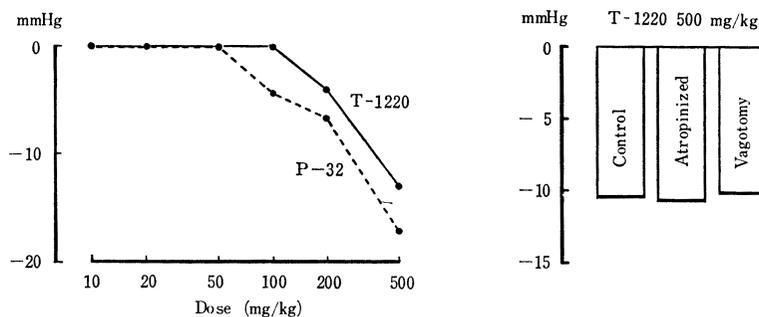


Fig. 2 Effects of T-1220 and P-32 on blood pressure of the rabbit



Soudi の方法にしたがい、前日エバクリームで除毛しておいた健常ウサギ腹部に薬物液 0.1ml を皮内に注射し、直ちにあらかじめ 37°C に温めた 1% Trypan blue A (Locke 液で溶解) の 4ml/kg を耳静脈から注射し、丘疹部の色素透過開始時間および 30 分後の色素透過状態を、迫田の基準にしたがい判定し、薬物量は注射総量で表示し、対照として、Locke 液、Hist 10 μ g および Ach 1 μ g を用いた。

2. 平滑筋に及ぼす影響

1) 摘出腸管に対する作用

体重 2.0~2.5kg の健常雄性ウサギを放血致死後開腹し、回盲部附近の小腸片をとり出し、腸内容を Tyrode 液で洗滌後、氷室に保存したものの小片を、MAGNUS 法により、混合ガス (95% O₂ + 5% CO₂) を飽和した 37°C の Tyrode 液中に懸垂し、その自動運動をアイソトローニクトランスジューサー (日本光電 TD-111S) を介して記録した。体重 250~300g の健常雄性モルモット摘出回腸についても、上記同様の手技により、MAGNUS 法により、その筋緊張を FD ピックアップ (日本光電 SB-IT) を介して記録した。

2) 摘出気管筋に対する作用

体重 250~300g の健常雄性モルモットの全気管を摘出し、Ringer 液で充分洗った後、余分の筋肉をできるだけ除去し、CASTILLO らの方法にしたがい気管連鎖標本を作

り、MAGNUS 法により、混合ガス (95% O₂ + 5% CO₂) を飽和した 37°C の Ringer 液に懸垂し、その筋緊張を煤紙上に描記した。

3) 摘出子宮に対する作用

体重 170~190g の Wistar 系健常雌性ラットおよび体重 210~240g の自家妊娠 (第 16~19 日) のラットを放血致死させた後、子宮を摘出し、Ringer-Locke 液中加入氷室に保存し、その小片を MAGNUS 法により混合ガス (95% O₂ + 5% CO₂) を飽和した 30°C の Ringer-Locke 液に懸垂し、その自動運動をアイソトローニクトランスジューサー (日本光電 TD-111S) を介して記録した。

3. ウサギ角膜および結膜に対する影響

健常雄性ウサギを固定箱で固定し、T-1220 を生塩水に溶解して 0.2ml を点眼し、1 分間よく作用させた後、余分の薬液をガーゼでぬぐいとり、15 分間、1 分間隔で角膜反射および結膜の充血および浮腫の有無を観察した。なお、対照として生塩水および procaine 5 \times 10⁻²g/ml を用いた。

4. 尿中電解質の排泄および尿所見に及ぼす影響

体重 130~140g の雌性 Wistar 系ラットを採尿ケージ内にあらかじめ 3~4 日間飼育し、尿量がほぼ一定した後、T-1220 の 100, 200, 500mg/kg を 1 日 1 回 7 日間投与した。体重の測定および蓄尿の採取は毎朝一定の時刻に行ない、同時に毎日の新鮮尿について、ラプスティッ

Fig. 3 Effect of T-1220 on blood pressure and respiration of the rabbit (pretreated with atropine and vagotomy)

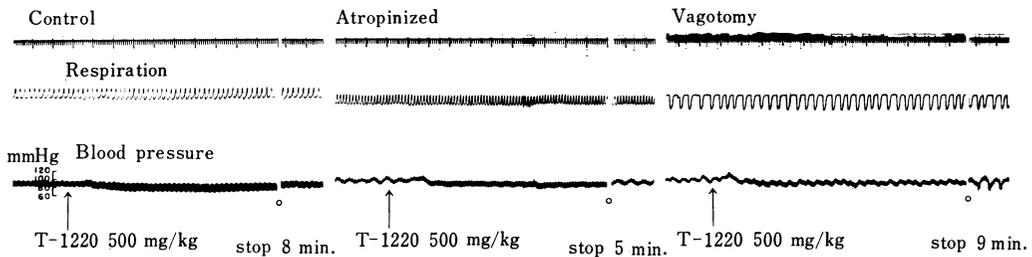


Fig. 4 Effect of T-1220 on blood pressure and respiration of the rabbit (Sensitivity to acetylcholine)

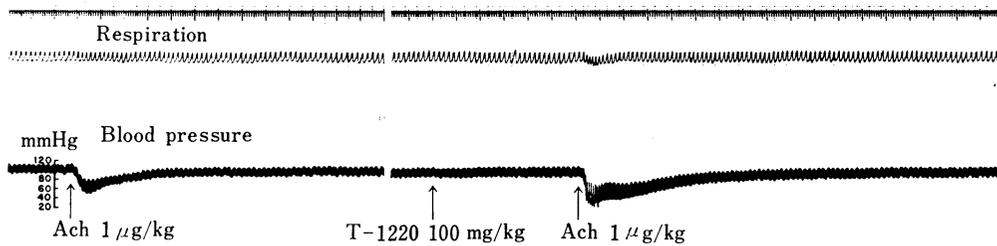


Fig. 5 Effect of T-1220 on blood pressure and respiration of the rabbit (Sensitivity to adrenaline)

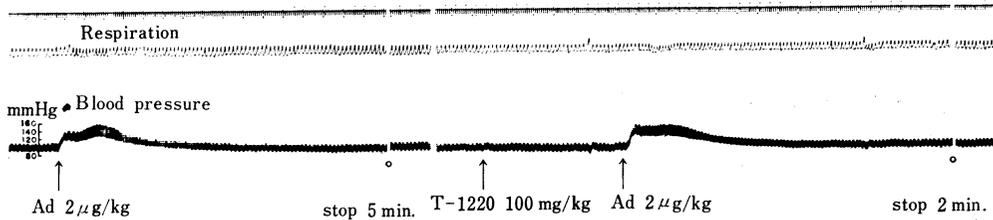
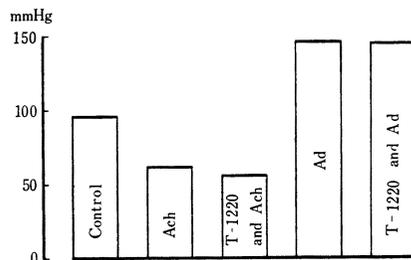


Fig. 6 Effect of T-1220 on blood pressure of the rabbit (Sensitivity to acetylcholine and adrenaline)



クス (Ames 社) およびウロベレット “U” (医学書院器材社) を用い、pH、ブドウ糖、蛋白質、潜血、ケトン体およびウロビリノーゲンをそれぞれ測定した。また、採取した蓄尿を50~500倍稀釈して焰光光度計 (日立 FDF-II) を用いて Na および K の濃度を測定した。

III. 実験成績

《T-1220 の部》

1. 循環器に及ぼす影響

1) 呼吸および血圧に対する作用

a. 単独作用

Pentobarbital 30mg/kg (i.v.) で麻酔したウサギの大腿静脈から10~500mg/kg を適用した際の血圧は、Fig. 1, 2 にしめすように、T-1220 の10~100mg/kg では血圧にはほとんど変化はみられず、200mg/kg では4mmHg, 500mg/kg では13mmHgの一過性の下降をしめしたが、数分後には回復した。呼吸に対しては500mg/kg

までほとんど影響を与えなかった。

b. Atropine 前処置および両側迷走神経切断の影響

Fig. 2, 3 にしめすように、At 2mg/kg を大腿静脈から適用して血圧が一定になった後、T-1220の500mg/kg を適用すると対照の場合と同程度の血圧下降をしめし

Fig. 7 Effect of T-1220 on ECG of the rabbit (II lead)

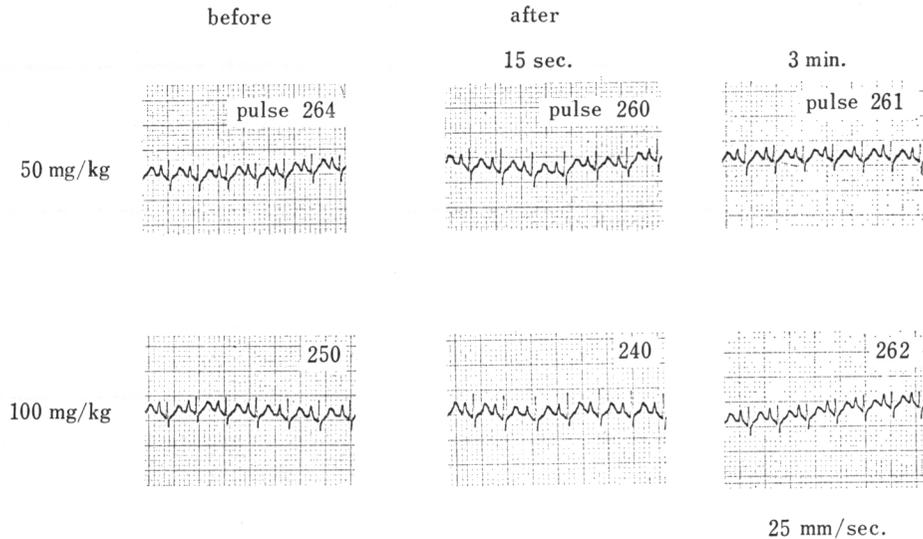
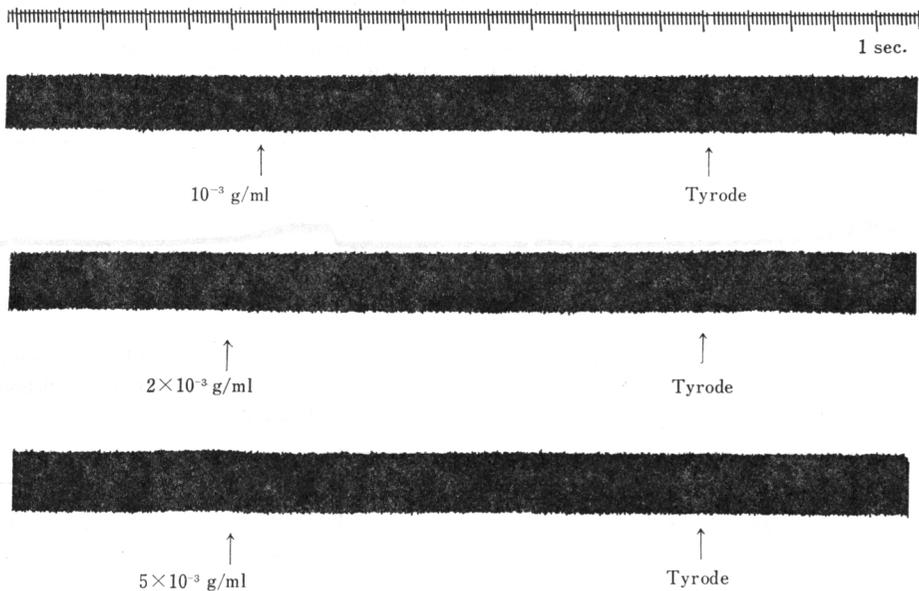


Fig. 8 Effect of T-1220 on the isolated atrium of the guinea pig



た。さらに、両側迷走神経を切断して血圧が一定となった後、T-1220の500mg/kg適用すると対照の場合と同程度の血圧下降をしめた。

c. AchおよびAd感受性に及ぼす影響

Ach $1\mu\text{g}/\text{kg}$ および Ad $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 適用時の pentobarbital 麻酔ウサギの血圧の消長は、Fig. 4, 5, 6 にしめすように、Achでは35mmHg下降し、Adでは50mmHg上昇したが、T-1220の100mg/kg前処置により、それぞれ

40mmHgの下降および50mmHgの上昇をしめし、Ach感受性に対し軽度増強の傾向をしめたが、Ad感受性に対しては影響を与えなかった。

以上のようにT-1220は、ウサギの血圧を200mg/kg以上で下降し、このような作用はAt前処置あるいは両側迷走神経切断により影響されず、さらに、Ach感受性に対し軽度の増強傾向およびAd感受性に対し影響せず、呼吸に対し500mg/kgまで影響を与えなかった。

Fig. 9 Effect of T-1220 on the isolated heart of the frog

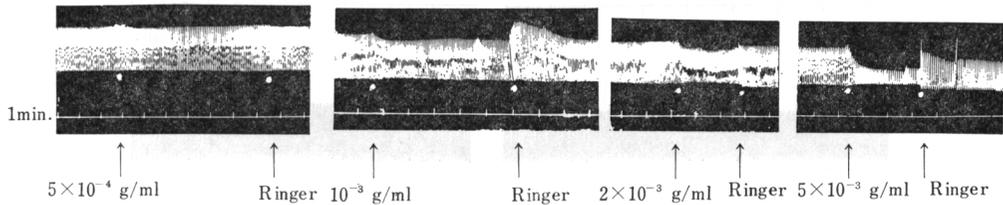


Fig. 10 Effect of T-1220 on rabbit ear vessels

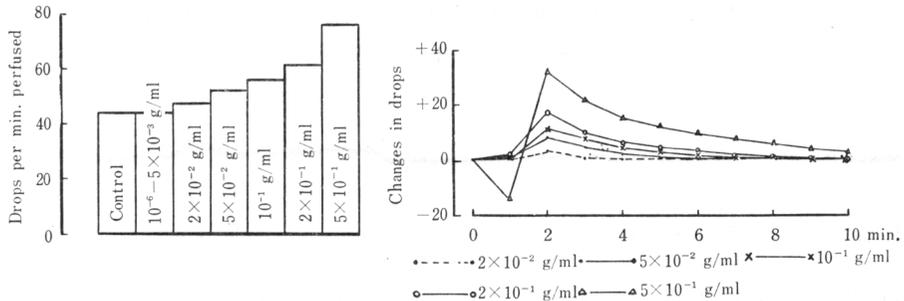
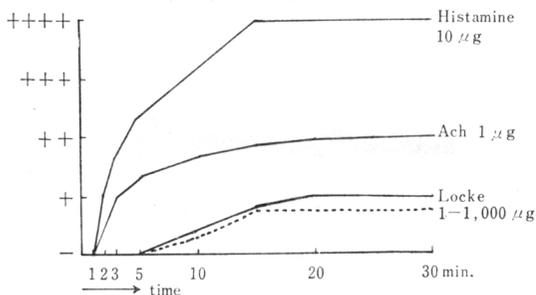


Fig. 11 Effect of T-1220 on permeability of rabbit skin vessels



2) ウサギ心電図に対する作用

T-1220 の $10 \sim 100$ mg/kg 適用時の無麻酔ウサギ心電図 (第II誘導) は, Fig. 7 にしめすように, 50 mg/kg までの適用例では全く影響を与えなかった。 100 mg/kg 適用例でも各棘波および波形, PQ 間隔, QRS 間隔にも全く変化はみられなかった。R-R 間隔は直後には延長の傾向をしめたが有意の差ではなかった。

3) 摘出心臓に対する作用

a. 摘出モルモット心房

T-1220 の $10^{-7} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット心房の自動運動 (振幅および拍動数) は, Fig. 8 にしめすようにほとんど変化がみられなかった。

b. 摘出カエル心臓

T-1220 の $10^{-7} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/ml Ringer 液適用時の摘出

カエル心臓の自動運動 (振幅および心拍数) は, Fig. 9 にしめすように 5×10^{-4} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど変化はみられなかったが, 10^{-3} g/ml 以上の濃度適用例では振幅は減少し, Ringer 液で洗滌すると一過性に振幅が増大するが, その後回復した。

以上のように T-1220 は摘出モルモット心房に対し 5×10^{-3} g/ml までほとんど影響を与えず, 摘出カエル心臓に対し 10^{-3} g/ml 以上の濃度で抑制した。

4) 血管に対する影響

a. 摘出ウサギ耳殻血管灌流量

T-1220 の $10^{-6} \sim 5 \times 10^{-1}$ g/ml Locke 液適用時の摘出ウサギ耳殻血管灌流量 (1分間) は, Fig. 10 にしめすように適用前値 44 滴/分に対し, $10^{-6} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/ml 適用例では 44 滴/分であり, 10^{-2} および 2×10^{-2} g/ml 適用例では 47 滴/分であり, 前値に比べ有意の差ではないが, 5×10^{-3} g/ml 適用例では 52 滴/分とあきらかに増加し, 濃度の増加にしたがって滴数も増加し, 5×10^{-1} g/ml 適用例では 75 滴/分と著明に増加した。その際の経時変化は 2 分が peak であり, 10 分後には回復した。

b. ウサギ皮膚血管透過性

T-1220 の $1 \sim 1,000 \mu\text{g}$ Locke 液適用時の色素透過性を, 対照として Locke 液, さらに Hist $10 \mu\text{g}$ および Ach $1 \mu\text{g}$ のそれと比較した。Fig. 11 にしめすように T-1220 の $1 \sim 1,000 \mu\text{g}$ 適用しても Locke 液のそれと同程度であり, 血管透過性の亢進はみとめられなかった。

Fig. 12 Effect of T-1220 on the isolated intestine of the rabbit

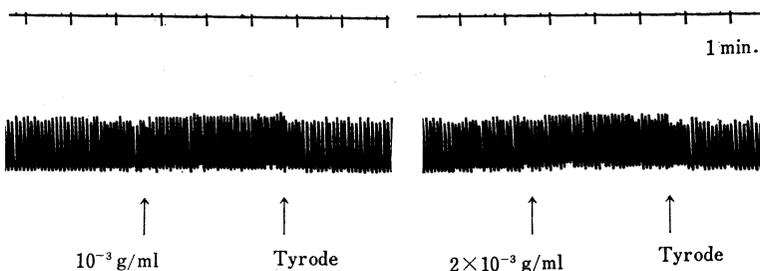


Fig. 13 Effect of T-1220 on the isolated intestine of the guinea pig

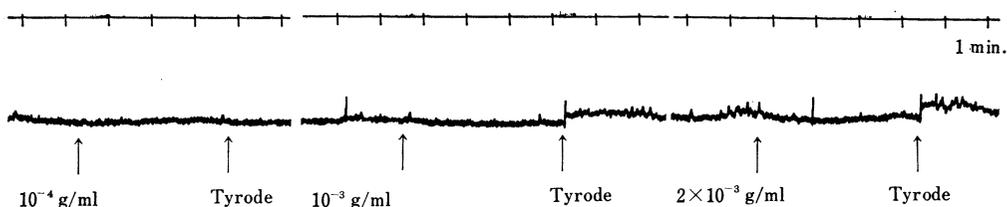


Fig. 14 Effect of T-1220 on the isolated intestine of the guinea pig. (combination with acetylcholine)

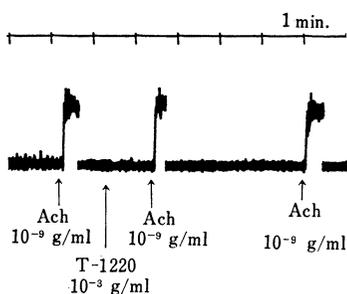


Fig. 15 Effect of T-1220 on the isolated intestine of the guinea pig. (combination with histamine)

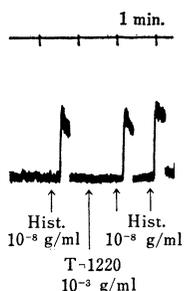


Fig. 16 Effect of T-1220 on the isolated intestine of the guinea pig. (combination with barium chloride)

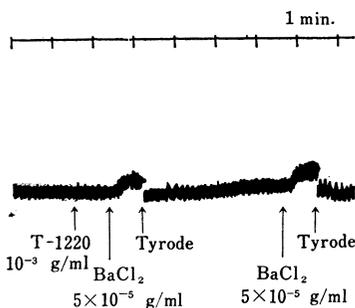
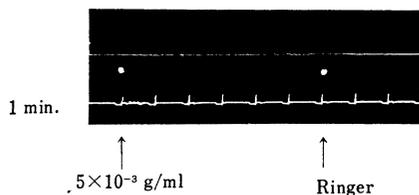


Fig. 17 Effect of T-1220 on the isolated trachea of the guinea pig



2. 平滑筋に及ぼす影響

1) 摘出腸管に対する作用

a. 単独作用

i. 摘出ウサギ腸管

T-1220 の $10^{-7} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml Tyrode 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動 (振幅および筋緊張) は、Fig. 12

以上のようにT-1220 は耳殻血管を 5×10^{-2} g/ml 以上の濃度で拡張し、皮膚血管透過性に対して $1,000 \mu\text{g}$ まで影響なかった。

Fig. 18 Effect of T-1220 on the isolated non-pregnant uterus of the rat

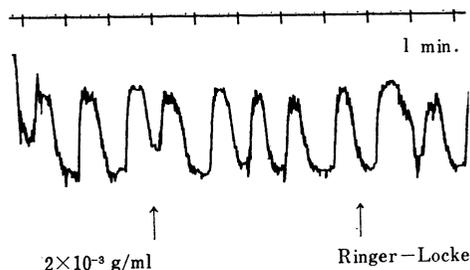
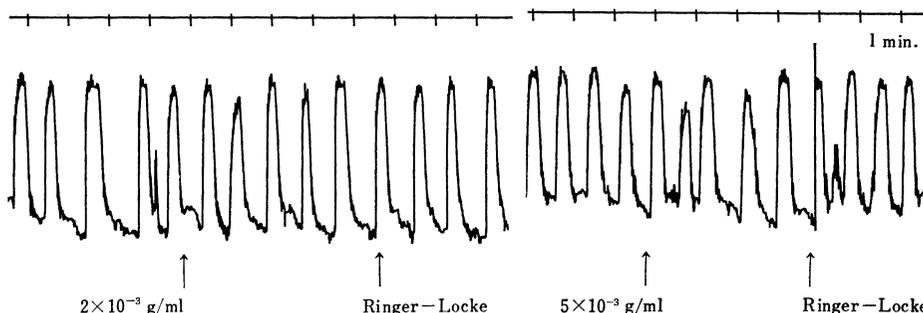


Fig. 19 Effect of T-1220 on the isolated pregnant uterus of the rat



にしめすように、 2×10^{-3} g/ml 適用例までほとんど影響を与えなかった。

ii. 摘出モルモット腸管

T-1220 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は、Fig. 13 にしめすように、 10^{-4} g/ml 適用例までほとんど影響ないが、 10^{-3} g/ml 以上の適用例では軽度の筋緊張の低下がみとめられた。この作用は、Tyrode 液で洗滌すると速やかに回復した。

b. 1, 2 薬物との併用作用

Fig. 14 にしめすように、ACh 10^{-9} g/ml のモルモット腸管の筋緊張上昇は、T-1220 の 10^{-3} g/ml の前処置によりほとんど影響されなかった。Fig. 15 にしめすように、Hist 10^{-8} g/ml のモルモット腸管の筋緊張の上昇は、T-1220 の 10^{-3} g/ml の前処置によりほとんど影響されなかった。Fig. 16 にしめすように、 BaCl_2 5×10^{-5} g/ml のモルモット腸管の筋緊張の上昇は、T-1220 の 10^{-3} g/ml の前処置によりほとんど影響されなかった。

以上のように T-1220 は摘出ウサギ腸管の自動運動に対し 2×10^{-3} g/ml の濃度まで影響なく、摘出モルモット腸管の筋緊張に対し、 10^{-3} g/ml 以上の濃度で軽度の抑制をしめした。1, 2 薬物との併用では ACh, Hist および BaCl_2 との間に拮抗作用はみとめられなかった。

2) 摘出モルモット気管に及ぼす影響

T-1220 の 10^{-7} ~ 5×10^{-3} g/ml Ringer 液適用時の摘出モルモット気管筋緊張は Fig. 17 にしめすように、いずれの濃度適用の場合も変化はみられなかった。

3) 摘出ラット子宮に及ぼす影響

T-1220 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Ringer-Locke 液適用時の摘出非妊ラット子宮の自動運動（振幅および筋緊張）は、Fig. 18 にしめすようにほとんど影響なかった。妊娠子宮の場合も、 10^{-7} ~ 5×10^{-3} g/ml 適用まで Fig. 19 にしめすようにほとんど影響なかった。

3. ウサギ角膜および結膜に対する作用

T-1220 の 10^{-3} ~ 5×10^{-1} g/ml 生塩水を1分間角膜および結膜に作用させた際、角膜反射を指標として局所麻酔作用はみとめられず、結膜（24時間）にも充血、浮腫などの刺激作用もほとんどみとめられなかった。

4. ラットの体重、尿量、尿中電解質排泄量および尿所見に及ぼす影響

体重130~140gの雄性 Wistar 系ラットを1群5匹とし、対照群および T-1220 の 100, 200 および 500mg/kg を1日1回背部皮下に適用したのものについて、1回適用群および7日間連続適用群の体重の変化、尿量および尿中電解質排泄量ならびに尿所見について検討した。

1回適用群では、T-1220 適用群の体重の増加量は4.3~7.0gで、その度合は対照群の6.0gとほぼ同一程度

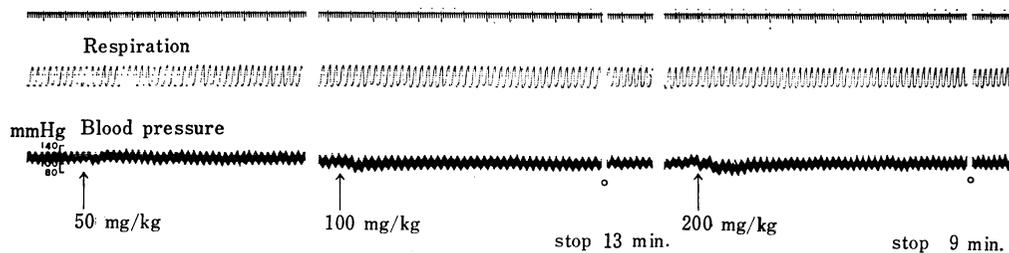
Table 1 Urinary excretion of electrolytes and urinary findings in the rat applied subcutaneously T-1220 once a day for 7 days

| | dose (mg/kg) | before | after (1 day) | maximum level* | | after |
|---------------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|-----------|-----------|
| | | | | decrease | increase | |
| volume (ml/day) | 0 | 8.08 ± 1.010 | 6.66 | 2.80 (4) | — | 8.00 (4) |
| | 100 | 9.30 ± 1.275 | 5.87 | 3.43 (1) | 0.73 (5) | 8.47 (5) |
| | 200 | 11.45 ± 0.984 | 8.90 | 3.82 (2) | 1.55 (4) | 12.13 (1) |
| | 500 | 12.10 ± 1.680 | 11.02 | 3.62 (6) | 0.44 (2) | 11.80 (1) |
| sodium (mEq/day) | 0 | 0.958 ± 0.1580 | 0.817 | 0.480 (4) | 0.006 (5) | 0.997 (5) |
| | 100 | 0.979 ± 0.1074 | 0.579 | 0.752 (2) | — | 0.909 (5) |
| | 200 | 0.847 ± 0.0710 | 0.526 | 0.745 (2) | — | 0.979 (4) |
| | 500 | 1.140 ± 0.1407 | 0.681 | 0.983 (5) | — | 0.780 (5) |
| potassium (mEq/day) | 0 | 2.795 ± 0.2487 | 2.295 | 0.909 (4) | — | 2.851 (4) |
| | 100 | 3.286 ± 0.2834 | 2.203 | 1.473 (4) | — | 2.301 (5) |
| | 200 | 3.235 ± 0.2838 | 2.558 | 1.308 (2) | — | 3.014 (5) |
| | 500 | 3.209 ± 0.3107 | 3.088 | 1.200 (4) | — | 2.653 (4) |

urinary findings: pH 6.0~6.7 glucose negative
 protein 20~40 occult blood negative
 ketone body 0 urobilinogen negative

* maximum levels are indicated during the drug administration, as well as that applied time in parenthesis.

Fig. 20 Effect of P-32 on blood pressure and respiration of the rabbit



であった。つぎに、Table 1 にしめすように、尿量は5.87~11.02 ml/day、尿中Na排泄量は0.526~0.681 mEq/day および尿中K排泄量は2.203~3.088 mEq/dayで適用前値にくらべやや減少の傾向をしめしたが、投与量との関係はあきらかでなかった。尿所見については、pH、蛋白質およびケトン体は、適用前値および対照群とT-1220適用群との間に全く差はみられず、糖、潜血反応およびウロビリノーゲンは各適用群でもみられなかった。

いっぽう、7日間適用群では、体重の消長は対照群では48.0g増加したのに対し100mg/kg適用群: 39.3g、200mg/kg適用群: 46.7g および500mg/kg適用群: 35.8gと増加し、500mg/kg適用群ではやや抑制の傾向がみられた。つぎに、7日間での増減(適用前値との差)

は、Table 1 にしめすように、尿量は適用前8.08~12.10 ml/dayに対し、対照群: -2.80 ml/day (4日)、T-1220適用群では100 mg/kg: -3.43 ml/day (1日) ~0.73 ml/day (5日)、200 mg/kg: -3.82 ml/day (2日) ~1.55 ml/day (4日) および500 mg/kg: -3.62 ml/day (6日) ~0.44 ml/day (2日)と増減し、T-1220適用群で増加する場合もあったがその度合は低く、対照群とT-1220適用群との間にほとんど差はみとめられなかった。尿中Na排泄量は、適用前0.847~1.140 mEq/dayに対し、対照群では-0.480 mEq/day ~0.006 mEq/day (5日)と増減したが、T-1220適用群では100 mg/kg: -0.752 mEq/day (2日)、200 mg/kg: -0.745 mEq/day (2日) および500 mg/kg: 0.983 mEq/day (5日)と著明に減少し、特に500 mg/kg適用群での減少が著明で

Fig. 21 Effect of P-32 on the isolated atrium of the guinea pig

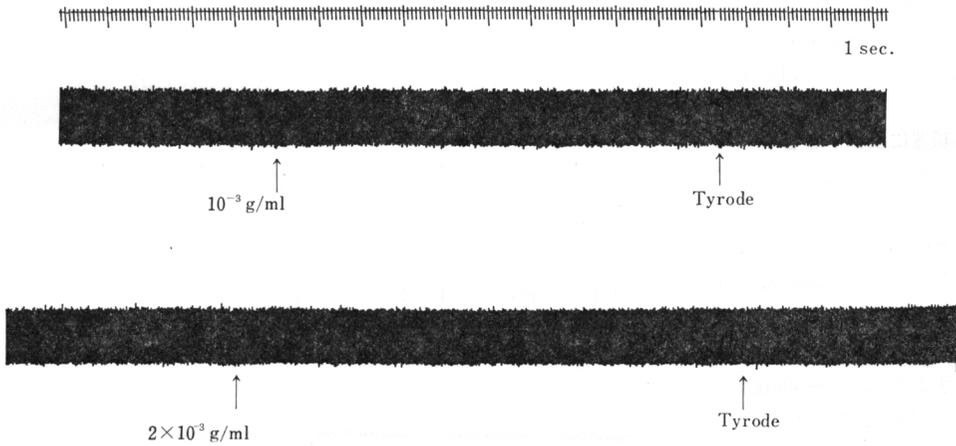


Fig. 22 Effect of P-32 on the isolated heart of the frog

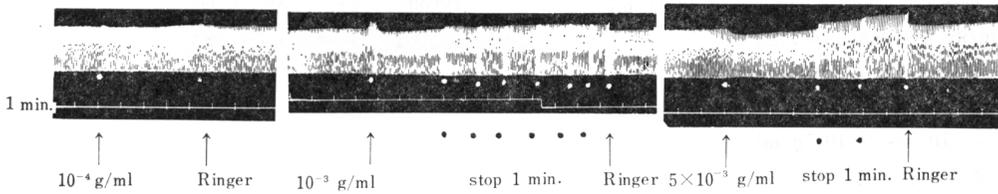
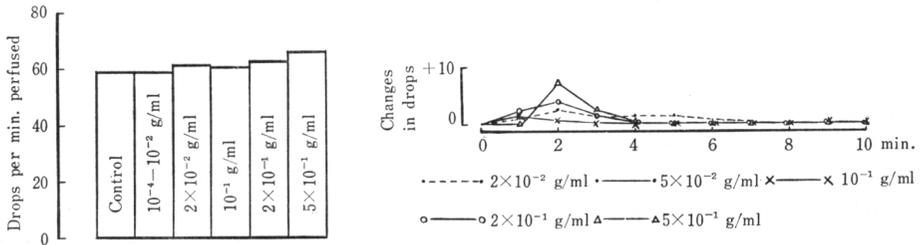
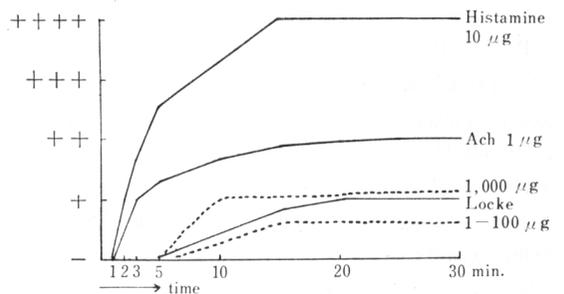


Fig. 23 Effect of P-32 on rabbit ear vessels



あった。T-1220 適用中止後は徐々に回復したが、500 mg/kg 適用群では5日後に前値の約70%の回復にとどまった。また尿中K排泄量は、適用前2.795~3.286mEq/day に対し、対照群：-0.909mEq/day (4日)、T-1220 適用群では100mg/kg：-1.473mEq/day (4日)、200 mg/kg：-1.308mEq/day (2日) および500mg/kg：-1.200mEq/day (4日) と減少し、対照群とT-1220 適用群との間に著明な差はみとめられなかった。いっぽう、尿所見ではpH、蛋白質およびケトン体は適用前値および対照群とT-1220 適用群との間に全く差はみられず、糖、潜血反応およびウロビリノーゲンは各適用群でもみられなかった。

Fig. 24 Effect of P-32 on permeability of rabbit skin vessels



◀P-32の部▶

T-1220の側鎖部分であるP-32(1-ethyl-2, 3-dioxopiperazine)の一般薬理作用について検討した。

1. 循環器に及ぼす影響

1) 呼吸および血圧に対する作用

Pentobarbital 30mg/kg (i.v.)で麻酔したウサギの大腿静脈からP-32の10~200mg/kgを適用した際の血圧および呼吸は、Fig. 2, 20に示すように、10~50mg/kgではほとんど血圧に変化なく、100mg/kgで4mmHgおよび200mg/kgで7mmHg下降したが数分後には回復した。呼吸に対しては200mg/kgまで影響なかった。

2) 摘出心臓に対する作用

a. 摘出モルモット心房

P-32の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Tyrode液適用時の摘出モルモット心房の自動運動(振幅および拍動数)は、Fig. 21に示すようにほとんど変化がなかった。

b. 摘出カエル心臓

P-32の 10^{-7} ~ 5×10^{-3} g/ml Ringer液適用時の摘出カエル心臓の自動運動(振幅および心拍数)は、Fig. 22に示すように 10^{-4} g/ml以下の濃度適用例ではほとんど変化はみられなかったが、 10^{-3} g/ml以上の濃度適用例では振幅は減少し、Ringer液で洗滌すると数分にわたる促進がみられた。

以上のようにP-32は摘出モルモット心房に対し 5×10^{-3} g/mlまでほとんど影響を与えず、摘出カエル心臓に対し 10^{-3} g/ml以上の濃度で抑制した。

3) 血管に対する影響

a. 摘出ウサギ耳殻血管灌流量

P-32の 10^{-6} ~ 5×10^{-1} g/ml Locke液適用時の摘出ウサギ耳殻血管灌流量(1分間)はFig. 23に示すように適用前値59滴/分に対し、 10^{-6} ~ 2×10^{-1} g/ml適用例では59~63滴/分であり、前値に比べ有意の差ではないが、 5×10^{-1} g/ml適用例では66.5滴/分であり、わずかに増加した。その際の経時変化は2分がpeakであり、4分後には回復した。

b. ウサギ皮膚血管透過性

Fig. 25 Effect of P-32 on the isolated intestine of the rabbit

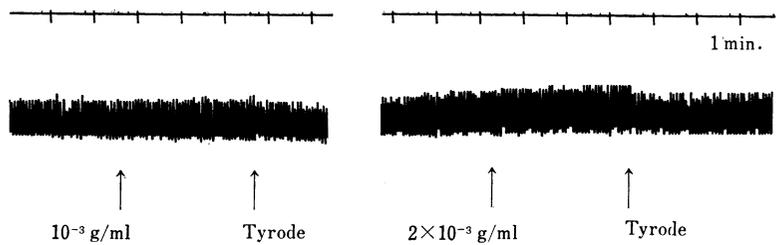


Fig. 26 Effect of P-32 on the isolated intestine of the guinea pig

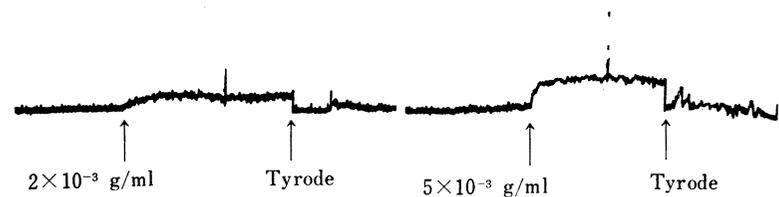
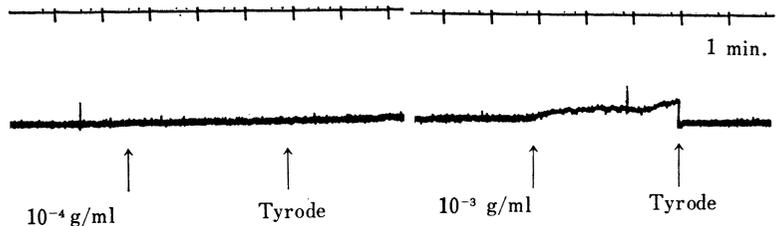


Fig. 27 Effect of P-32 on the isolated intestine of the guinea pig (combination with acetylcholine)

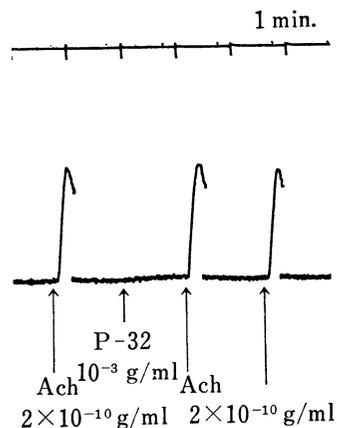


Fig. 28 Effect of P-32 on the isolated intestine of the guinea pig (combination with histamine)

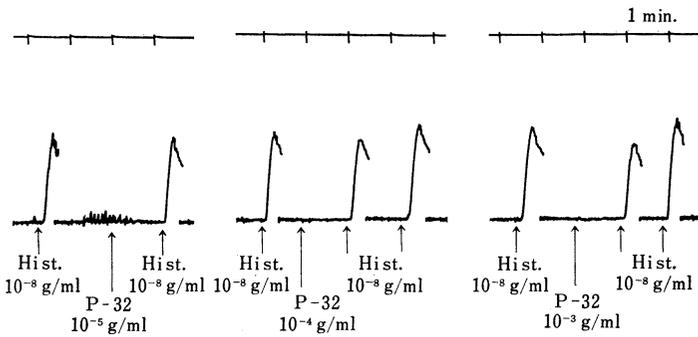


Fig. 29 Effect of P-32 on the isolated trachea of the guinea pig

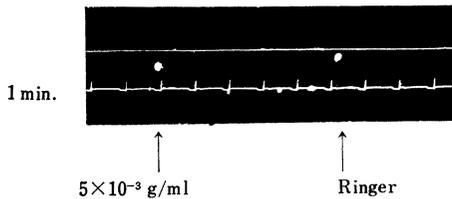
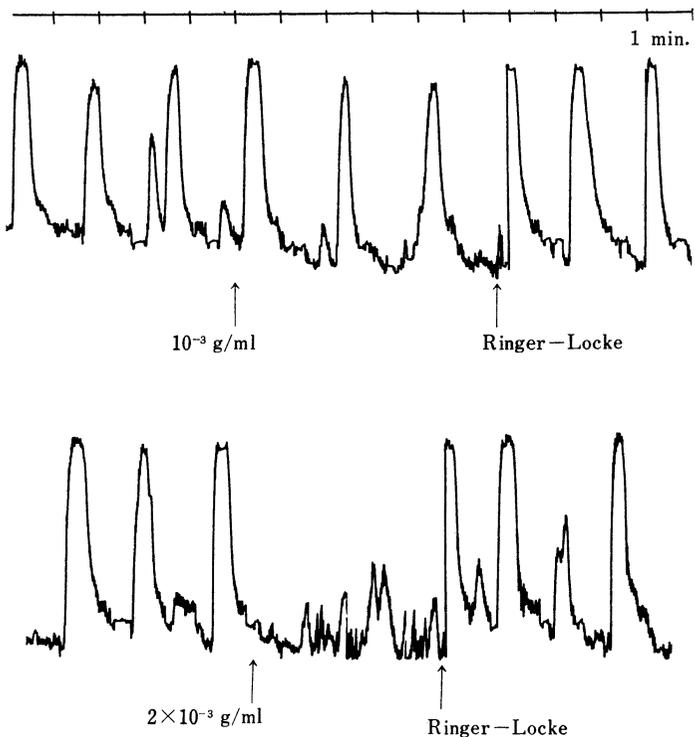


Fig. 30 Effect of P-32 on the isolated pregnant uterus of the rat



P-32 の 1~1,000 μ g Locke 液適用時の色素透過性を対照として Locke 液、さらに Hist 10 μ g および Ach 1 μ g のそれと比較した。Fig. 24 にしめすように、P-32 の 1~1,000 μ g 適用しても Locke 液のそれとほとんど同程度であった。

以上のように、P-32 は耳殻血管を 5×10^{-1} g/ml でわずかに拡張し、皮膚血管透過性に対して 1,000 μ g まで影響なかった。

2. 平滑筋に及ぼす影響

1) 摘出腸管に対する作用

a. 単独作用

i. 摘出ウサギ腸管

P-32 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動(振幅および筋緊張)は、Fig. 25 にしめすように、 10^{-3} g/ml 適用例までほとんど影響ないが、 2×10^{-3} g/ml 適用例で軽度の自動運動の亢進がみとめられた。この作用は Tyrode 液で洗滌すると速やかに回復した。

ii. 摘出モルモット腸管

P-32 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は、Fig. 26 にしめすように 10^{-4} g/ml 適用例までほとんど影響ないが、 10^{-3} g/ml 以上の適用例では濃度にはほぼ比例して筋緊張の上昇がみとめられた。この作用は Tyrode 液で洗滌すると速やかに回復した。

b. 1, 2 薬物との併用作用

Fig. 27 にしめすように、Ach 2×10^{-10} g/ml のモルモット腸管の筋緊張の上昇は P-32 の 10^{-3} g/ml の前処置によりほとんど影響されなかった。Fig. 28 にしめすように、Hist 10^{-8} g/ml のモルモット腸管の筋緊張の上昇は P-32 10^{-5} g/ml の前処置ではほとんど影響されなかったが、P-32 の 10^{-4} g/ml 以上の濃度の前処置では、濃度にはほぼ比例して軽度の筋緊張の上昇の減少がみとめられた。

以上のように、P-32 は摘出ウサギ

Table 2 Pharmacological effects of T-1220 and related antibiotics

| | T-1220 | | Ampicillin | | Carbenicillin | |
|------------------------------------|-----------|-------------------------|------------|-------------------------|---------------|-------------------------|
| | Action | MED | Action | MED | Action | MED |
| Blood pressure (rabbit) | fallen | 200mg/kg | fallen | 30mg/kg | no effect | 100mg/kg |
| Respiration (rabbit) | no effect | 500mg/kg | tachypnea | 30mg/kg | no effect | 100mg/kg |
| Heart ECG (rabbit) | no effect | 100mg/kg | no effect | 20mg/kg | bradycardia | 50mg/kg |
| Heart isolated (guinea pig) | no effect | 5×10^{-3} g/ml | | | inhibited | 2×10^{-3} g/ml |
| Heart isolated (frog) | inhibited | 10^{-3} g/ml | inhibited | 10^{-3} g/ml | no effect | 10^{-3} g/ml |
| Vessel perfusion (rabbit) | dilated | 5×10^{-2} g/ml | dilated | 10^{-3} g/ml | dilated | 10^{-1} g/ml |
| Vessel permeability (rabbit) | no effect | 1,000 μ g | stimulated | 1 μ g | | |
| Intestine isolated (rabbit) | no effect | 2×10^{-3} g/ml | stimulated | 10^{-6} g/ml | no effect | 10^{-3} g/ml |
| | | | inhibited | 10^{-4} g/ml | | |
| Intestine isolated (guinea pig) | inhibited | 10^{-3} g/ml | inhibited | 10^{-3} g/ml | no effect | 2×10^{-3} g/ml |
| Trachea isolated (guinea pig) | no effect | 5×10^{-3} g/ml | no effect | 5×10^{-4} g/ml | no effect | 2×10^{-3} g/ml |
| Uterus isolated (non-pregnant rat) | no effect | 2×10^{-3} g/ml | stimulated | 5×10^{-5} g/ml | no effect | 2×10^{-3} g/ml |
| Uterus isolated (pregnant rat) | no effect | 5×10^{-3} g/ml | | | no effect | 2×10^{-3} g/ml |

Table 3 Pharmacological effect of P-32

| | Action | MED |
|---------------------------------|------------|-------------------------|
| Blood pressure (rabbit) | fallen | 100mg/kg |
| Respiration (rabbit) | no effect | 200mg/kg |
| Heart isolated (guinea pig) | no effect | 2×10^{-3} g/ml |
| Heart isolated (frog) | inhibited | 10^{-3} g/ml |
| Vessel perfusion (rabbit) | dilated | 5×10^{-1} g/ml |
| Vessel permeability (rabbit) | no effect | 1,000 μ g |
| Intestine isolated (rabbit) | stimulated | 2×10^{-3} g/ml |
| Intestine isolated (guinea pig) | stimulated | 10^{-3} g/ml |
| Trachea isolated (guinea pig) | no effect | 5×10^{-3} g/ml |
| Uterus isolated (pregnant rat) | inhibited | 2×10^{-3} g/ml |

腸管の自動運動に対し、 2×10^{-3} g/mlの濃度で軽度の亢進をしめし、摘出モルモット腸管の筋緊張に対し、 10^{-3} g/ml以上の濃度で亢進した。1, 2薬物との併用ではAchとは拮抗しなかったが、Histとは軽度の拮抗作用がみとめられた。

2) 摘出モルモット気管に及ぼす影響

P-32の 10^{-7} ~ 5×10^{-3} g/ml Ringer液適用時の摘出モルモット気管筋緊張は、Fig. 29に示すように変化はみられなかった。

3) 摘出ラット子宮に及ぼす影響

P-32の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Ringer-Locke液適用時の摘出妊娠子宮の自動運動(振幅および筋緊張)は、Fig. 30に示すように 10^{-3} g/ml適用例までほとんど影響ないが、 2×10^{-3} g/mlで自動運動の抑制がみとめられた。

このような作用はRinger-Locke液で洗滌すると速やかに回復した。

3. ウサギ角膜および結膜に対する作用

P-32の 10^{-3} ~ 5×10^{-1} g/ml生塩水を1分間角膜および結膜に作用させた際、角膜反射を指標として局所麻酔作用はみとめられず、結膜(24時間)にも充血、浮腫などの刺激作用もほとんどみとめられなかった。

総括ならびにむすび

新しいtypeの合成penicillinであるT-1220の一般薬理作用を検討し上述の成績をえた。

T-1220の作用とその最小作用量(MED)は、Table 2にしめすように、生体位の試験では、ウサギ血圧を下降(200mg/kg)した以外にはウサギ心電図(第II誘導)(100mg/kg)、呼吸(500mg/kg)ならびに皮膚血管透過性(1,000 μ g)には影響を与えなかった。つぎに、摘出臓器に対しては摘出カエル心臓を抑制(10^{-3} g/ml)、摘出ウサギ耳殻血管を拡張(5×10^{-2} g/ml)および摘出モルモット腸管を抑制(10^{-3} g/ml)し、摘出モルモット心房(5×10^{-3} g/ml)、摘出ウサギ腸管(2×10^{-3} g/ml)、摘出モルモット気管(5×10^{-3} g/ml)、摘出非妊および妊娠ラット子宮(2×10^{-3} および 5×10^{-3} g/ml)に対し影響を与えなかった。

以上のようなT-1220の作用のうち、血圧下降は200 mg/kg以上の大量において軽度みとめられたが、atropineの前処置および両側迷走神経切断により拮抗されず、AdおよびAchの感受性にも影響を与えなかった。つぎに、軽度の摘出モルモット腸管抑制がみとめられた。

が、Histamine, Ach および BaCl₂ に対し、ほとんど拮抗作用をしめさなかった。

以上の T-1220 の作用とその MED を ABPC²⁾ および CBPC³⁾ のそれと比較すると、Table 2 にしめすように、ABPC よりも血圧および呼吸に対して作用が非常に弱く、他の摘出臓器に対しても概して作用が弱かったが、CBPC と比べると概して同程度であった。T-1220 の側鎖部分である P-32 の一般薬理作用も、Table 3 にしめすように、摘出腸管を亢進させることと、血管拡張作用が T-1220 に比べて弱いこと以外には概して同一傾向ならびに同一程度の作用であった。

つぎに、T-1220 の MIC は大腸菌では 0.1~1.56 μ g/ml および緑膿菌では 0.39~6.25 μ g/ml と報告されており、さらに、人に T-1220 の 2 g を 2 時間点滴静注時の最高血中濃度が約 70 μ g/ml と報告されているが、これらと T-1220 の一般薬理作用の MED を比較するといずれも、はるかに MED は高濃度であり、T-1220 は臨床応

用に際しては非常に安全性は高いと考えられる。

T-1220 の 100~500 mg/kg を健常 Wistar 系ラットに 1~7 日間 1 日 1 回皮下注射した際の体重、尿量、尿中 Na および K 排泄量、ならびに尿所見は Na の排泄量が減少し、特に 500 mg/kg 適用群で著明であった以外には、対照群および適用前値との間にみとめるべき差はみられず、CBPC のそれ⁴⁾ と比較すると幾分軽度であった。

文 献

- 1) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム I, T-1220 抄録集, 1976
- 2) 荒谷春恵, 中川 晃, 山中康光, 谷口昭夫: 合成 Penicillin に関する薬理学的研究, 第 1 報, 末梢作用. J. Antibiotics Ser. B 16: 33~39, 1963
- 3) 大西黎子, 荒谷春恵, 中川 晃: Carbenicillin に関する薬理学的研究. Chemotherapy 17: 1111~1116, 1969
- 4) 未発表データ

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON T-1220,
A NEW SEMISYNTHETIC PENICILLIN
FIRST REPORT: GENERAL PHARMACOLOGY

YASUMITSU YAMANAKA, SHIZUKO KONO,
HIDEKI TATEISHI and HARUE ARATANI

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine,
Hiroshima, Japan

The pharmacological actions of T-1220, which is a new type of semisynthetic penicillin and is effective against severe infections by gram-negative bacilli, were investigated.

Summary of pharmacological actions and minimal effective doses (MED) were as follows: fall of blood pressure of the rabbit (200 mg/kg), inhibition of isolated frog heart (10^{-3} g/ml), dilation of isolated rabbit ear vessels (5×10^{-2} g/ml), inhibition of isolated guinea pig intestine (10^{-3} g/ml), and no effect on respiration of the rabbit (upto 500 mg/kg), on rabbit ECG (upto 100 mg/kg), on isolated guinea pig heart (upto 5×10^{-3} g/ml), on permeability of rabbit skin vessels (upto 1,000 μ g), on isolated rabbit intestine (upto 2×10^{-3} g/ml), on isolated guinea pig trachea (upto 5×10^{-3} g/ml), on isolated rat uterus (upto 2×10^{-3} g/ml) and on isolated uterus of the pregnant rat (5×10^{-3} g/ml).

MED of T-1220 were much larger than minimal inhibitory concentrations and maximal blood levels in clinical uses.

MED of T-1220 were much smaller than those of ampicillin and similar to those of carbenicillin.

The pharmacological actions and MED of P-32 were similar to those of T-1220, except stimulating effect on isolated intestine.

The increase in body weight, volume of urine, urinary excretion of potassium and urinary findings in the rat applied T-1220 in doses from 100 to 500 mg/kg subcutaneously once a day for 7 days were similar to normal values and those of control group. Decreased urinary excretion of sodium was observed in proportion to the doses applied.