

## T-1982 に関する薬理学的研究

## 第1報：一般薬理作用

山中康光・江頭 亨

大分医科大学薬理学教室

荒谷春恵・建石英樹

広島大学医学部薬理学教室

新 Cephamycin 系抗生物質 T-1982 の薬理作用を検討した。

1) 中枢作用：ether 麻酔，pentobarbital 睡眠，pentetrazole けいれん，熱板法，sedative-ataxic score に対しては 1,000 mg/kg までほとんど影響なかった。1,000 mg/kg で酢酸法による writhing 数は有意に減少した。ウサギ直腸温には変化はみられなかった。

2) 循環器系に対する作用：犬の血圧，呼吸に対し，200 mg/kg までほとんど影響を与えなかったが，500 mg/kg では一過性の軽度血圧下降がみられ，血流量の増加がみられた。Ach および Ad に対する感受性に対してもほとんど影響なかった。摘出モルモット心房標本および摘出ウサギ耳殻血管灌流量に対し  $10^{-8}$ g/ml までの濃度ではほとんど変化なかった。

3) 平滑筋に対する作用：摘出ウサギおよびモルモット腸管，摘出モルモット気管筋，摘出ラット子宮（妊娠および非妊），摘出ラット輸精管および摘出ラット胃底筋の自動運動あるいは筋緊張に対し， $10^{-8}$ g/ml の濃度までほとんど影響を与えなかった。

4) 摘出ラット横隔膜神経一筋標本： $10^{-8}$ g/ml までの濃度で直接および間接刺激による筋収縮に対し影響を与えなかった。

5) ラット尿量および電解質排泄量に及ぼす影響：ラットに 250, 500 および 1,000 mg/kg 投与した際，1 回投与群では著明な変化はみられなかった。7 日投与群では尿量は 250 mg/kg では増加し 1,000 mg/kg で減少した。Na 排泄量は減少し特に 1,000 mg/kg で著明であった。K 排泄量は 500 mg/kg 以上の投与量で減少した。

以上の結果より，T-1982 の臨床応用に際しては，安全性は高いと考えられる。

T-1982 は富山化学工業㈱と科研化学㈱で共同開発された新しい注射用 Cephamycin 系抗生剤である。

その構造の特長は piperazine 核と tetrazole 核をもっていることであり，化学的性質としては白色の粉末であり水に溶けやすく有機溶媒に溶けにくい。

本剤は各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に安定でグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する。他の Cephem 系薬剤と同様に *Pseudomonas* には効きにくい。が *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Bacteroides* などに対しては他の Cephem 系薬剤より優れているといわれている<sup>1)</sup>。

毒性に関しては LD<sub>50</sub> はマウス，ラットともに 10g/kg 以上であり，亜急性，慢性毒性，腎毒性も軽度であり生殖試験でも異常をみとめなかったと報告されている<sup>2)</sup>。一般薬理作用も検討されている<sup>3)</sup>。

著者らは T-1982 の入手の機会を得たので，その薬理学的検討をおこなった。

## I. 実験材料

## 1) 供試動物

体重 20 g 前後の健常 ddY 系雄性マウス，体重 2.5 kg 前後の健常雄性ウサギ，体重 250 g 前後の健常 Hartley 系雄性モルモット，体重 200 g 前後の健常 Wistar 系雄性および雌性ラットおよび自家妊娠ラット（16～19日）および健常雑種犬を雌雄の別なく用いた。

## 2) 供試薬物

T-1982, pentobarbital sodium (ネブタール，大日本製薬)，pentetrazole (東京化成)，acetylcholine chloride (Ach) (オピソート，第一製薬)，adrenaline hydrochloride (Ad) (アドレナリン，三共)，noradrenaline hydrochloride (NA) (ノルアドレナリン，三共)，酢酸 (和光) をそれぞれ要に臨み，生理食塩水あるいは栄養液に溶解または希釈して実験に用いた。

## II. 実験方法

## 1) 中枢神経系に対する影響

## (1) 麻酔ならびに睡眠増強作用

## a) Ether 麻酔

マウスは1群を5匹とした。内容量約3Lのガラス製観察グローケの内容量を正確に測定し、あらかじめ1分間酸素 ( $O_2:CO_2=95:5$ ) をふきこんだ後に7.5%蒸気になるように ethylether を入れて気化させ、10分前に T-1982 を尾静脈より静注したマウスを入れて麻酔導入時間を測定し、10分後に外に出し正向反射を指標として回復時間を測定した。

## b) Pentobarbital 睡眠

マウスを1群5匹とし、T-1982 を尾静脈より静注10分後に pentobarbital 50 mg/kg を腹腔内投与し、正向反射を指標として睡眠時間を測定した。

## (2) Pentetrazole けいれんに及ぼす影響

マウスを1群5匹とし、T-1982 を尾静脈より静注10分後に pentetrazole 100 mg/kg を皮下注射し、けいれんの発現するまでの時間および経過を観察した。

## (3) 鎮痛作用

## a) 酢酸法

マウスを1群5匹とし、T-1982 を尾静脈より静注10分後に0.7%酢酸液を10 ml/kg の割合で腹腔内注射し、注射後10分から10分間にみとめられる writhing の回数を記録した。

## b) 熱板法

55°C±0.1°C に保った恒温水槽中に内径15 cm、厚さ1.5 mm の銅板製円筒をおいた。マウスを1群5匹とし、T-1982 を尾静脈より静注後1時間まで経時的に円筒内にマウスを入れ、跳び上ったり足をなめたりする反応がおこるまでの時間を記録した。

## (4) 体温に対する影響

体重2.5~3 kg の雌性ウサギを使用した。日本薬局方に準拠し直腸温を温度センサーを6~9 cm 挿入留置してサーミスタ温度計で測定した。薬物投与前2時間に3回体温の変動の少ないことを確認し、1群3羽として T-1982 を耳静脈より静注し、静注前および静注後1, 2, 3, 4 時間に体温を測定した。

## (5) Sedative-ataxic score

KOUZMANOFF ら<sup>2)</sup>の方法に準拠した。直径0.95 cm、長さ39.4 cm の木の棒を垂直に立て、マウスを上からおろし、つづいて45 cm 四方の金網を45°に傾斜しその上にマウスをおいてその態度から経時的に score(0-5) を測定し、筋麻痺および ataxic の指標とした。

## 2) 循環器に及ぼす影響

## a) 呼吸および血圧に対する作用

体重8 kg 前後の健常雑種成犬を用い、pentobarbital

sodium 30 mg/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、呼吸ピックアップを介し、右大腿動脈にカニューレを挿入し血圧トランスジューサーを介し、多用途監視記録装置に接続して呼吸および血圧を記録した。同時に左大腿動脈血流量を電磁血流計を介して記録した。被検液は右大腿静脈からカニューレを介して注入した。

## b) 摘出モルモット心房に対する作用

体重250 g 前後の健常モルモットを用い、常法にしたがい心房標本をつくり、直ちに混合ガス(95% $O_2$ +5% $CO_2$ )を飽和した30°CのTyrode液を充したMAGNUS槽に懸垂し、その自動運動をFDピックアップを介して記録した。

## c) 摘出ウサギ耳殻血管に対する作用

摘出ウサギ耳殻血管灌流量をKRAWKOW-PISSEMSKI法により灌流液の1分間流出滴数として表した。薬液は0.5 ml を注入し、薬物濃度は注入時のそれに表示した。

## 3) 平滑筋に及ぼす影響

## a) 摘出腸管に対する作用

体重2.5 kg 前後の健常雄性ウサギあるいは体重250 g 前後の健常雌性モルモットを放血致死後開腹し、回盲部附近の小腸片を取り出し、腸内容をTyrode液で洗滌後その小片をMAGNUS法により空気を飽和した37°CのTyrode液中に懸垂し、ウサギ腸管の場合はその自動運動をisotonic transducerを介し、モルモット腸管の場合はその筋緊張をisotonic transducerを介して記録した。

## b) 摘出モルモット気管に対する作用

体重250 g 前後のモルモットの気管を摘出しLocke-Ringer液で洗滌後輪状小気管片をつくり、乾燥させないように留意しながら気管連鎖標本をつくり、MAGNUS法にしたがい空気を飽和した37°CのLocke-Ringer液に懸垂し、その筋緊張をisotonic transducerを介して記録した。

## c) 摘出ラット子宮に対する作用

体重200 g 前後の成熟非妊Wistar系ラットおよび体重250 g 前後の自家妊娠(16日前後)させたラットを放血致死後子宮を摘出し、空気を飽和したLocke-Ringer液に入れ、その小片をMAGNUS法によりisotonic transducerを介して自動運動を記録した。

## d) 摘出ラット輸精管に対する作用

体重250 g 前後の健常雄性ラットの輸精管を常法により摘出し、MAGNUS法により空気を飽和したTyrode液に懸垂し、その筋緊張をisotonic transducerを介して記録した。

Table 1 Effect of T-1982 on ether anesthesia and pentobarbital sleep in mice

| Dose       | Ether          | Pentobarbital |
|------------|----------------|---------------|
| Control    | 170.4±13.1sec. | 65.8±3.8 min. |
| 250 mg/kg  | 134.0±23.6     | 76.8±4.4      |
| 500 mg/kg  | 121.0±18.3     | 65.2±3.0      |
| 1000 mg/kg | 138.0±27.7     | 63.6±3.6      |

Table 2 Effect of T-1982 on pentetrazole convulsions in mice

| Dose       | Convulsions | Onset | Death |
|------------|-------------|-------|-------|
| Control    | 5/5         | 3:50  | 1/5   |
| 250 mg/kg  | 5/5         | 3:53  | 1/5   |
| 500 mg/kg  | 5/5         | 3:01  | 2/5   |
| 1000 mg/kg | 5/5         | 2:16  | 4/5   |

Table 3 Effect of T-1982 on pain responses in mice

| Dose       | Acetic acid<br>Number of<br>writhing | Hot plate |               |
|------------|--------------------------------------|-----------|---------------|
|            |                                      | 5 min.    | 1 hr.         |
| Control    | 43.2±3.3                             | 12.3±2.3  | 11.4±1.1 sec. |
| 250 mg/kg  | 32.0±4.6                             | 9.2±0.4   | 9.2±1.3       |
| 500 mg/kg  | 37.7±1.4                             | 11.9±1.3  | 10.3±0.9      |
| 1000 mg/kg | 20.5±1.8*                            | 8.8±0.4   | 8.6±0.5       |

\* Significantly different from the control at  $p < 0.01$

#### e) ラット胃底平滑筋に対する作用

体重 200 g 前後の健常雄性ラットの胃底平滑筋を常法により摘出し、MAGNUS 法により空気を飽和した Locke-Ringer 液に懸垂し、isotonic transducer を介してその筋緊張を記録した。

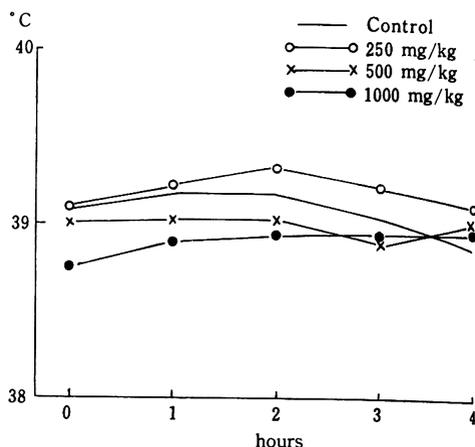
#### 4) ラット横隔膜神経一筋標本に対する作用

体重 200 g 前後の健常雄性ラットの横隔膜神経一筋標本を常法により取り出し、MAGNUS 法によりあらかじめ混合ガス (95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>) で通気された 37°C の Krebs-bicarbonate 液中に懸垂した。

刺激装置は 1 μF のコンデンサーと 3 kΩ の抵抗を並列したものに 67.5 V を通じたコンデンサー放電 (約 1 msec) を直接刺激用に、0.1 μF のコンデンサーと 3 kΩ の抵抗を並列したものに 6 V を通じたコンデンサー放電 (約 0.1 msec) を間接刺激用に、IC 装置により 12.5 sec. 間隔で交互に放電させ、筋収縮を FD ピックアップを介して記録した。

#### 5) 尿中電解質の排泄に及ぼす影響

Fig. 1 Effect of T-1982 on the rectal temperature in rabbit



体重 200 g 前後の雄性 Wistar 系ラット一群 3 匹を採尿ケージ内であらかじめ 3~4 日間飼育し、尿量をはば一定した後に T-1982 を 1 日 1 回 7 日間毎朝 10 時に尾静脈より静注した。投与前の 1 日蓄尿、1 回投与後の 1 日蓄尿、7 日間投与後の 1 日蓄尿および投与中止後 1~3 日の 1 日蓄尿を採取し、尿量を測定した後 20~50 倍希釈して Na および K をイオン電極で測定した。

### III. 実験成績

#### 1) 中枢神経系に対する影響

##### (1) 麻酔ならびに睡眠増強作用

##### a) Ether 麻酔

マウスに T-1982 を 250, 500 および 1,000 mg/kg i.v. 投与した際、麻酔導入時間は対照にくらべほとんど変化なかった。Table 1 に示すように、麻酔持続時間は対照が 170.4±13.1 秒であるのに対し投与群では 121.0~138.0 秒であり、わずかに短縮の傾向がみられたが有意の差ではなかった。

##### b) Pentobarbital 睡眠

マウスに T-1982 を 250, 500 および 1,000 mg/kg i.v. 投与した際、pentobarbital 睡眠の持続時間は、Table 1 に示すように、対照が 65.8±3.8 分に対し投与群では 63.6~76.8 分でありほとんど影響はみとめられなかった。

以上のように、T-1982 には麻酔ならびに睡眠増強作用はみとめられなかった。

##### (2) Pentetrazole けいれんに及ぼす影響

マウスに T-1982 を 250, 500 および 1,000 mg/kg i.v. 投与した際、Table 2 に示すように pentetrazole により全例 4 分以内に間代性けいれんがみられた。

したがって、T-1982 には pentetrazole 誘発けいれ

Fig. 2 Effect of T-1982 on the respiration, blood pressure and blood flow in dog

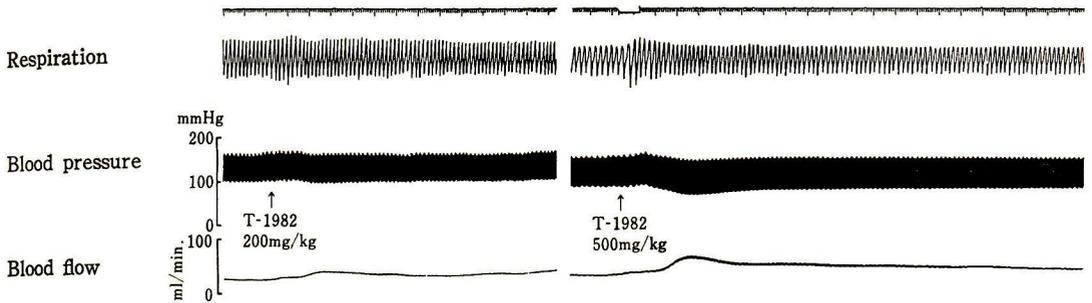


Fig. 3 Effect of T-1982 on the respiration and blood pressure in dog (sensitivity to acetylcholine)

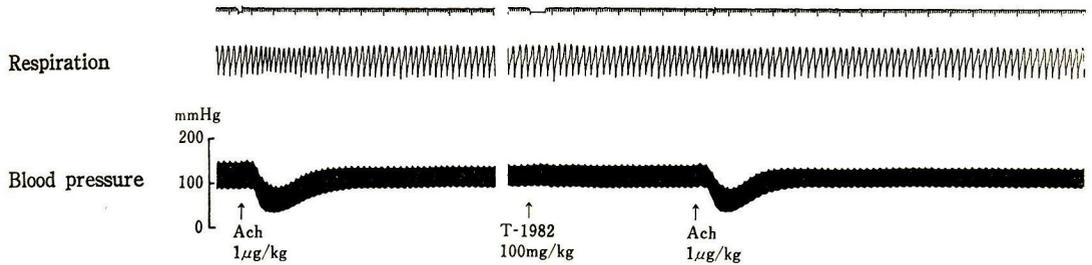
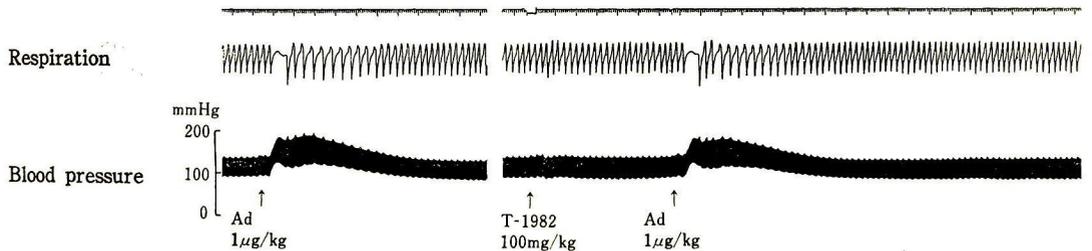


Fig. 4 Effect of T-1982 on the respiration and blood pressure in dog (sensitivity to adrenaline)



んを抑制する作用はみられなかった。

### (3) 鎮痛作用

#### a) 酢酸法

マウスに T-1982 を 250, 500 および 1,000 mg/kg i.v. 投与した際、酢酸による writhing の数は、Table 3 に示すように、対照が  $43.2 \pm 3.3$  に対し投与群では 20.5 ~ 37.7 であり、1,000 mg/kg 投与群では有意に減少した。

#### b) 熱板法

マウスに T-1982 を 250, 500 および 1,000 mg/kg i.v. 投与した際、熱板上での反応時間は Table 3 に示すように、対照が  $11.4 \pm 1.1 \sim 12.3 \pm 2.3$  秒であるのに対し

投与群では 8.6 ~ 11.9 秒であり、1,000 mg/kg 投与群ではわずかに短縮する傾向がみられたが有意の差ではなかった。

したがって、酢酸法と熱板法から判定すると T-1982 には鎮痛作用はみとめられなかった。

### (4) 体温に対する影響

ウサギに T-1982 を 250, 500 および 1,000 mg/kg i.v. 投与した際、ウサギ直腸温は Fig. 1 に示すように著明な温度変化はみられなかった。

### (5) Sedative-ataxic score

マウスに T-1982 を 250, 500 および 1,000 mg/kg i.v. 投与した際、0 ~ 60 分の sedative-ataxic score はすべ

Fig. 5 Effect of T-1982 on the isolated atrium of guinea pig

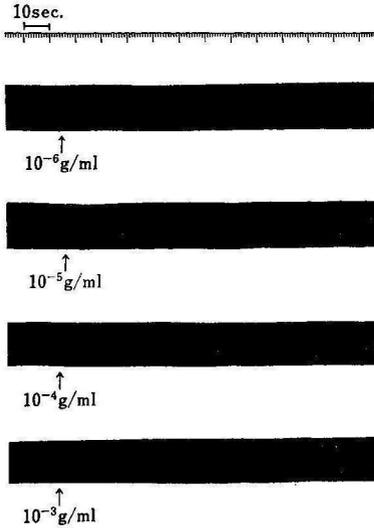


Fig. 6 Effect of T-1982 on the perfusion rate of the rabbit ear vessels

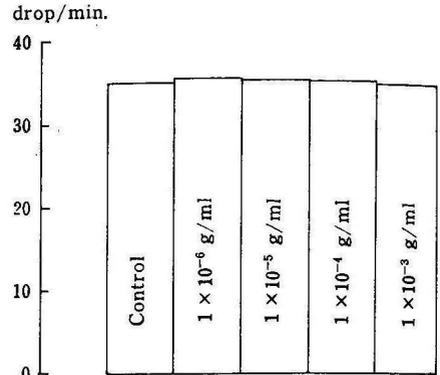
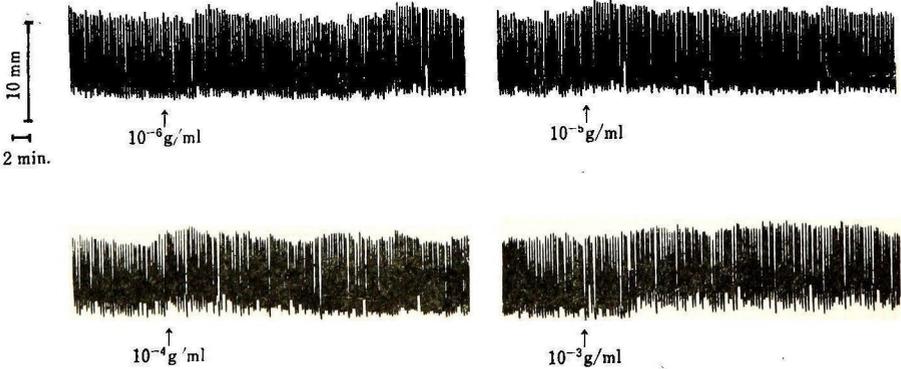


Fig. 7 Effect of T-1982 on the isolated intestine of rabbit



て0であり、筋麻痺および ataxia はみとめられなかった。

2) 循環器に及ぼす影響

a) 呼吸および血圧に対する作用

Pentobarbital 麻酔犬に T-1982 を  $10 \sim 500$  mg/kg i. v. 投与した際、Fig. 2 に示すように、血圧は  $200$  mg/kg の投与量まではほとんど変化がみられなかったが、 $500$  mg/kg 投与により一過性の血圧下降 ( $10 \sim 15$  mm Hg) がみられ、同時に血流量の増加 ( $20 \sim 30$  ml/min.) がみられた。呼吸は  $500$  mg/kg 投与まではほとんど変化はみられなかった。

その際、Ach  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  の血圧下降作用に対する T-1982 の  $100$  mg/kg の前処置は Fig. 3 に示すようにほとんど影響なく、Ad  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  の血圧上昇作用に対する T-1982 の  $100$  mg/kg 前処置は Fig. 4 に示すように

ほとんど影響を与えなかった。

b) 摘出モルモット心房に対する作用

摘出モルモット心房標本に T-1982 の  $10^{-6} \sim 10^{-8}$  g/ml 適用した際、Fig. 5 に示すように、自動運動の振幅および収縮回数にはほとんど変化はみられなかった。

c) 摘出ウサギ耳殻血管に対する作用

T-1982 の  $10^{-6} \sim 10^{-8}$  g/ml を適用した際の摘出ウサギ耳殻血管灌流量に対する作用は、Fig. 6 に示すように、対照が  $36$  滴/分であるのに対し、ほとんど変化はみられなかった。

3) 平滑筋に及ぼす影響

a) 摘出腸管に対する作用

T-1982 の  $10^{-6} \sim 10^{-8}$  g/ml Tyrode 液適用時のウサギ腸管の自動運動 (振幅および筋緊張) は、Fig. 7 に示すように、ほとんど変化はみられなかった。

Fig. 8 Effect of T-1982 on the isolated intestine of guinea pig

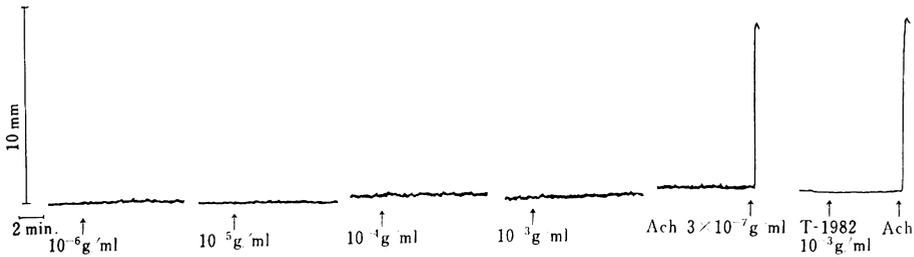


Fig. 9 Effect of T-1982 on the isolated trachea of guinea pig

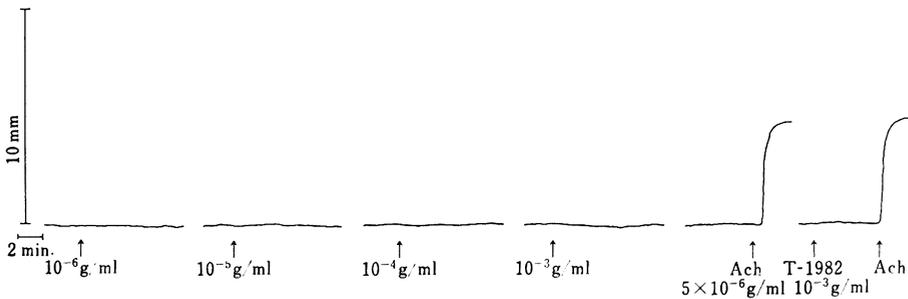
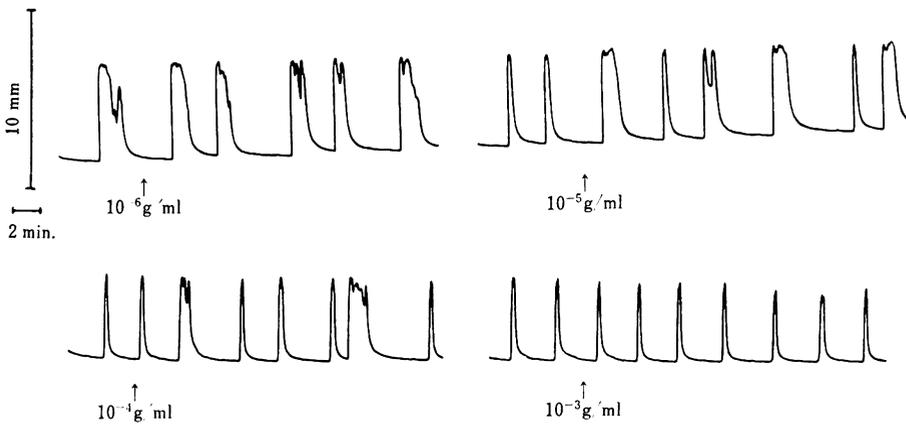


Fig. 10 Effect of T-1982 on the isolated non-pregnant uterus of rat



次に、T-1982 の  $10^{-6}$ ~ $10^{-8}$ g/ml Tyrode 液適用時のモルモット腸管の緊張は、Fig. 8 に示すように、ほとんど変化はみられなかった。さらに、T-1982  $10^{-8}$ g/ml 前処置によっても ACh  $3 \times 10^{-7}$ g/ml の筋緊張作用に対して影響を与えなかった。

#### b) 摘出モルモット気管に対する作用

T-1982 の  $10^{-6}$ ~ $10^{-8}$ g/ml Locke-Ringer 液適用時の摘出モルモット気管の筋緊張は、Fig. 9 に示すよう

に、ほとんど変化はみられなかった。さらに T-1982 の  $10^{-8}$ g/ml 前処置によっても ACh  $5 \times 10^{-6}$ g/ml の筋緊張作用に対して影響はなかった。

#### c) 摘出ラット子宮に対する作用

T-1982 の  $10^{-6}$ ~ $10^{-8}$ g/ml Locke-Ringer 液適用時の摘出ラット子宮（非妊および妊娠）の自動運動（振幅および筋緊張）には、Fig. 10, 11 に示すように、ほとんど影響はみられなかった。

Fig. 11 Effect of T-1982 on the isolated pregnant uterus of rat

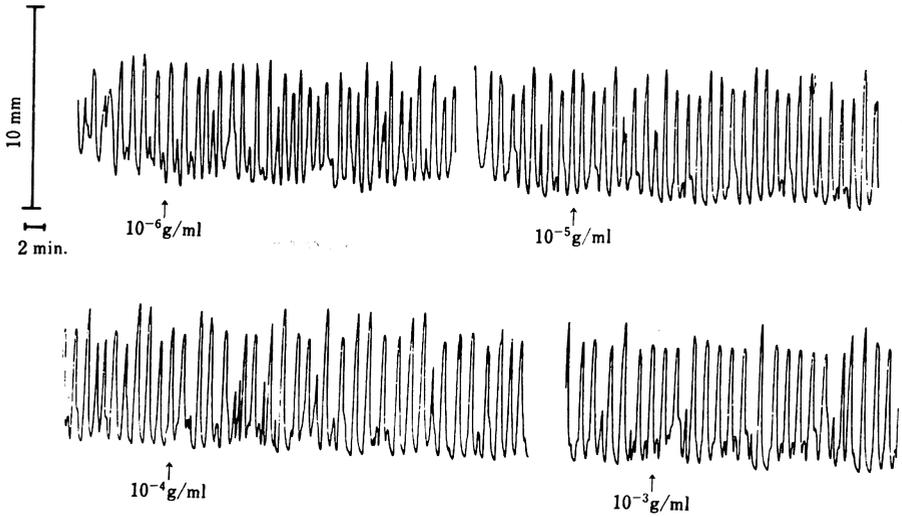


Fig. 12 Effect of T-1982 on the isolated spermatic duct of rat

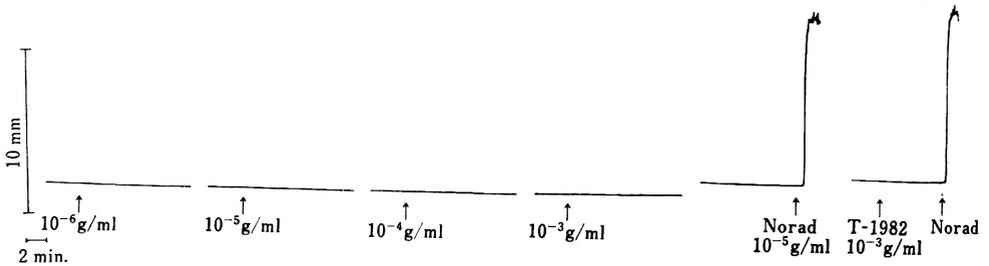
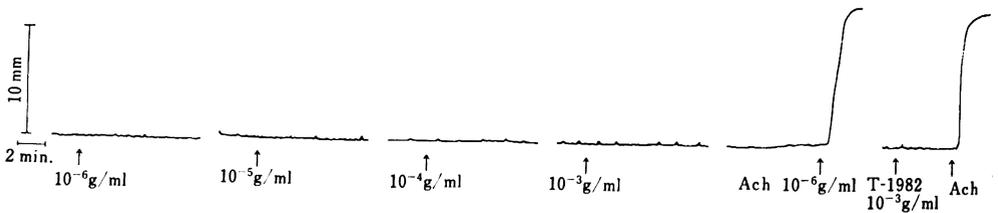


Fig. 13 Effect of T-1982 on the isolated fundus ventriculi of rat



## d) 摘出ラット輸精管に対する作用

T-1982 の  $10^{-6}$ ~ $10^{-8}$ g/ml Tyrode 液適用時の摘出ラット輸精管の筋緊張に対する作用は、Fig. 12 に示すように、ほとんど影響なかった。さらに、T-1982の $10^{-8}$ g/ml 前処置により noradrenaline  $10^{-5}$ g/ml の筋緊張上昇作用に対して影響を与えなかった。

## e) ラット胃底平滑筋に対する作用

T-1982 の $10^{-6}$ ~ $10^{-8}$ g/ml Locke-Ringer 液適用時の摘出ラット胃底平滑筋の筋緊張に対する作用は、Fig. 13

に示すように、ほとんど影響はみられなかった。さらに、T-1982 の  $10^{-8}$ g/ml 前処置により Ach  $10^{-6}$ g/ml の筋緊張上昇作用に対しても変化はみられなかった。

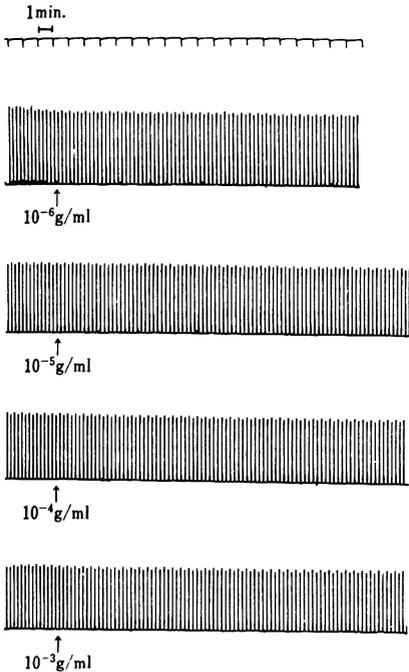
## 4) ラット横隔膜神経-筋標本に対する作用

T-1982 の  $10^{-6}$ ~ $10^{-8}$ g/ml Krebs-bicarbonate 液適用時の直接および間接刺激に対する横隔膜筋の収縮は、Fig. 14 に示すように、ほとんど影響はみられなかった。

## 5) 尿中電解質の排泄に及ぼす影響

T-1982 を 250, 500 および 1,000 mg/kg ラットに1

Fig. 14 Effect of T-1982 on the isolated phrenic nerve-diaphragm of rat



回静注した場合、Table 4 に示すように、尿量には著明な変化はみられず、電解質の排泄は Na で軽度減少の傾向はみとめたが、Na, K の排泄とも著明な変化はみとめられなかった。7日間連続投与した場合には、尿量は 250 mg/kg 投与群では増加し、1,000 mg/kg 投与群で減少した。この 1,000 mg/kg 投与群の尿量減少は投与終了3日後にも回復しなかった。Na 排泄に対しては 250 mg/kg 投与群では減少の傾向を示したが、投与終了3日後にはほとんど回復し、500 mg/kg 以上投与した場合 Na 排泄は減少しその回復も遅延した。K 排泄に対しては 250 mg/kg 投与群では増加の傾向を示したが、500 mg/kg 以上の投与群では K 排泄は減少しその回復は遅延した。

IV. 総括および考察

新しい Cephameycin 系抗生物質である T-1982 の一般薬理作用を検討し、上述の成績を得た。

まず、中枢作用は Table 5 に示すように、ether 麻醉、pentobarbital 睡眠、pentetrazole けいれん、sedative-atatic score に対しては T-1982 の 1,000 mg/kg 適用により影響されず、1,000 mg/kg 適用により酢酸法による writhing 数の減少を認めた。ウサギ直腸温には変化がみられなかった。したがって、T-1982 は中枢神経に対し認むべき作用はなく、これは富山化学㈱の成績<sup>1)</sup>

Table 4 Urinary excretion of electrolytes in the rat applied T-1982 intravenously once a day for 7 days

|                     | Dose mg/kg | Initial volume | After administration |        | After 3 days |
|---------------------|------------|----------------|----------------------|--------|--------------|
|                     |            |                | 1 day                | 7 days |              |
| Urine volume ml/day | 250        | 8.8            | 6.0                  | 15.4   | 8.9          |
|                     | 500        | 11.9           | 10.8                 | 11.1   | 9.0          |
|                     | 1,000      | 8.0            | 7.0                  | 3.3    | 3.8          |
| Sodium mEq/day      | 250        | 0.7663         | 0.5095               | 0.4761 | 0.6113       |
|                     | 500        | 0.6699         | 0.4345               | 0.3765 | 0.4262       |
|                     | 1,000      | 0.8429         | 0.5973               | 0.2019 | 0.2254       |
| Potassium mEq/day   | 250        | 2.4770         | 2.5023               | 3.1486 | 2.2458       |
|                     | 500        | 2.1984         | 2.5315               | 1.4765 | 1.7556       |
|                     | 1,000      | 2.5442         | 2.1314               | 0.8346 | 1.1670       |

と一致する。

次に、循環器系に対する作用は Table 6 に示すように、T-1982 の 500 mg/kg 静注により一過性の軽度の血圧下降とそれに伴う血管拡張がみられた。呼吸には影響はみられずモルモット心房およびウサギ耳殻血管に対し 10<sup>-8</sup>g/ml まで影響はみられなかった。

平滑筋に対する作用は Table 6 に示すように、摘出ウサギおよびモルモット腸管、摘出モルモット気管、摘出ラット子宮（非妊および妊娠）、摘出ラット輸精管ならびに摘出ラット胃底筋に対し、T-1982 の 10<sup>-8</sup>g/ml の濃度まで影響はみられなかった。

ラット横隔膜神経一筋標本に対しても T-1982 の 10<sup>-8</sup>g/ml の濃度まで影響はみられなかった。

これらの成績を piperazine 核あるいは tetrazole 核をもつ Cefoperazone (CPZ)<sup>8)</sup> あるいは Cefamandole (CMD)<sup>4,5,6)</sup>ならびに tetrazole 核をもつ他の Cephem 系抗生物質である Cefotiam (CTM)<sup>7)</sup> および Cefmetazole (CMZ)<sup>9)</sup> の成績と比較すると、血圧および平滑筋に対する影響は CPZ および CMD よりも弱い。血圧下降作用は CTM よりも非常に弱く、CMZ と作用態度は異なるが同程度である。

次に、ラットに T-1982 の 250, 500 および 1,000 mg/kg を投与した際、尿量および電解質排泄に著明な変化は認められず、7日間連続投与群では 250 mg/kg 投与では認むべき変化はみられなかったが、500 mg/kg 以上の大量投与群では電解質排泄の減少が認められた。

ところで、ヒトに T-1982 の 1g 筋注および 2g 点滴静注の場合の最高血中濃度は 40~170 μg/ml と報告されており、この濃度では実験的には何ら影響はみられ

Table 5 Pharmacological effect of T-1982 (1)

|   | Animal | Action    | MED (mg/kg) |
|---|--------|-----------|-------------|
| Ether anesthesia                        | Mouse  | No effect | >1,000      |
| Pentobarbital sleep                     | Mouse  | No effect | >1,000      |
| Pentetrazole convulsions                | Mouse  | No effect | >1,000      |
| Analgesic test<br>Writhing<br>Hot plate | Mouse  | Decrease  | 1,000       |
|   | Mouse  | No effect | >1,000      |
| Rectal temperature                      | Rabbit | No effect | >1,000      |
| Sedative-ataxic score                   | Mouse  | No effect | >1,000      |

Table 6 Pharmacological effect of T-1982 (2)

|                                     | Animal       | Action                             | MED                                       |
|-------------------------------------|--------------|------------------------------------|---|
| Blood pressure                      | Dog          | Fall                               | 500 mg/kg                                 |
| Blood flow rate                     | Dog          | Increase                           | 500 mg/kg                                 |
| Respiration                         | Dog          | No effect                          | >500 mg/kg                                |
| Isolated atria                      | Guinea pig   | No effect                          | >10 <sup>-3</sup> g/ml                    |
| Vessel perfusion                    | Rabbit       | No effect                          | >10 <sup>-8</sup> g/ml                    |
| Isolated intestine                  | Rabbit       | No effect                          | >10 <sup>-8</sup> g/ml                    |
|                                     | Guinea pig   | No effect                          | >10 <sup>-8</sup> g/ml                    |
| Isolated trachea                    | Guinea pig   | No effect                          | >10 <sup>-8</sup> g/ml                    |
| Isolated uterus                     | Rat          | No effect                          | >10 <sup>-8</sup> g/ml                    |
|                                     | Pregnant rat | No effect                          | >10 <sup>-8</sup> g/ml                    |
| Spermatic duct                      | Rat          | No effect                          | >10 <sup>-8</sup> g/ml                    |
| Fundus ventriculi                   | Rat          | No effect                          | >10 <sup>-8</sup> g/ml                    |
| Phrenic nerve-diaphragm preparation | Rat          | No effect                          | >10 <sup>-8</sup> g/ml                    |
| Urinary electrolytes                | Rat          | No effect                          | >1,000 mg/kg                              |
| Single {urine volume<br>Na<br>K     |              | No effect<br>No effect<br>Increase | >1,000 mg/kg<br>>1,000 mg/kg<br>250 mg/kg |
| 7 days {urine volume<br>Na<br>K     |              | Decrease<br>Decrease<br>Decrease   | 1,000 mg/kg<br>500 mg/kg<br>500 mg/kg     |

ず、他の抗生物質の薬理作用との比較においても T-1982 は臨床使用上きわめて安全な薬物と考える。

#### 文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1982 抄録集, 1981
- 2) TISLOW, R. F.: Evaluation of sedative hypnotics in the course of psychopharmacological testing, in Selective Pharmacological Testing Methods, vol 3, ed. by A. BURGER p. 421 Marcal Denber, Inc. N.Y. 1968
- 3) 荒谷春恵, 河野静子, 建石英樹, 山中康光: Cefoperazone (T-1551) に関する薬理学的研究第1報: 一般薬理作用. Chemotherapy 28 (S-6): 79~91, 1980
- 4) 上田元彦: Cefamandole の一般薬理作用 (2): 呼吸・循環系および自律神経系に対する作用. Chemotherapy 27 (S-5): 606~615, 1979
- 5) 提内正美: Cefamandole の一般薬理作用 (3) 平滑筋に対する作用. Chemotherapy 27 (S-5): 616~622, 1979
- 6) 中村益久: Cefamandole の一般薬理作用 (4) ラット腎機能におよぼす影響. Chemotherapy 27 (S-5): 623~626, 1979
- 7) 松本直彦, 志田 勝, 川添勝義, 菊池健三: Cefotiam (SCE-963) の一般薬理作用. Chemotherapy 27 (S-3): 145~162, 1979
- 8) 小林晋作, 上岡利春, 熊倉清次, 岩田宜芳, 小池博之, 高木 弘: CS-1170 の一般薬理作用. Chemotherapy 26 (S-5): 115~126, 1978

## PHARMACOLOGICAL STUDIES ON T-1982

### First report; General pharmacology

YASUMITSU YAMANAKA and TORU EGASHIRA

Department of Pharmacology, Medical College of Oita

HARUE ARATANI and HIDEKI TATEISHI

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

General pharmacology of a new cephamycin antibiotic, T-1982, was investigated.

1) When T-1982 was injected to mice at a dose of 1000 mg/kg i.v., no effect on ether anesthesia, pentobarbital sleep, pentetrazole convulsions, hot plate method and sedative-ataxic score was observed. A slight decrease in number of writhing by acetic acid method and no change of rabbit rectal temperature was observed at a dose of 1000 mg/kg.

2) T-1982 given intravenously at a dose of 500 mg/kg caused a transient slight fall of blood pressure in dog. No effect on the isolated guinea pig atria and rabbit ear vessels was observed at a concentration of  $10^{-3}$ g/ml of T-1982.

3) T-1982 at a concentration of  $10^{-3}$ g/ml did not influence any kind of smooth muscles which were investigated in our laboratory.

4) In isolated phrenic nerve-diaphragm preparations of rats, T-1982 produced no inhibition of end-plate and muscle contractions at a concentration of  $10^{-3}$ g/ml.

5) A study on the urinary excretion of electrolytes in the rat revealed a marked decrease in  $\text{Na}^+$  excretion and a moderate decrease in  $\text{K}^+$  excretion at doses of more than 500 mg/kg for 7 days.