

T-1982 の毒性試験 (第4報)

—カニクイザル3カ月間筋肉内投与亜急性毒性試験—

河村泰仁・永井章夫・柴田哲夫

佐藤 盛・中川重仁・稲場淳子

米田豊昭・高井 明

富山化学工業株式会社総合研究所

T-1982のカニクイザル3カ月間筋肉内投与亜急性毒性試験と回復試験を、20頭のサルを使用し、100, 200, 400 mg/kg/day 投与群と生理食塩水投与対照群を設定して行ない、次の結果を得た。

- 1) 死亡例はなく、発育、尿検査、血液検査結果に異常が認められなかった。
- 2) 投与期間中に軟便の排泄が、ほぼ投与量に比例して断続的に観察されたが、休薬と同時に回復した。
- 3) 血液化学検査では、血清のセルロースアセテート膜電気泳動で、陽極側に易動度の速いアルブミン分画が投与量に比例して認められたが、可逆的な変化であった。
- 4) 400 mg/kg/day 投与群の注射部位筋肉に、対照群よりも若干強い筋障害が認められた。
- 5) 剖検所見、組織学的検査では、薬剤投与に起因すると思われる異常が認められなかった。
- 6) 本試験における最大安全量は、200 mg/kg/day と推定された。

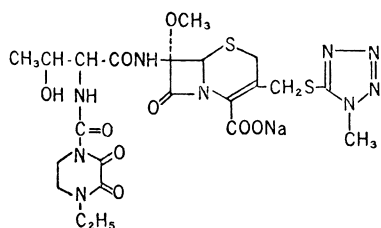
T-1982は、幅広い抗菌力を有する新規セファマイシン系抗生物質である。そのラット、マウス、イヌに対する急性毒性試験¹⁾、ラット²⁾およびイヌ³⁾での亜急性毒性試験結果についてはすでに報告されている。今回さらにカニクイザルを用いて3カ月間の筋肉内投与による亜急性毒性試験を行なったので、結果を報告する。

I. 実験材料および方法

1) 被験検体

T-1982は下記の化学名と化学構造を有する白色の粉末であり、水、メタノールに溶けやすく、エタノール、アセトンには溶けにくく、酢酸エチル、エチルエーテル、ヘキサン、ベンゼンにはほとんど溶けない。本試験には富山化学工業(株)製造のロット W 0726 を使用した。

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



Sodium 7β-[(2R, 3S)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-3-hydroxybutanamido]-7α-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate

2) 使用動物

Indonesia で捕獲され、日本クレア(株)を通じて輸入されたカニクイザル (*Macaca fascicularis*) 20頭(雄10, 雌10)を使用した。国内で3~8カ月間の検疫期間中ツベルクリン反応、赤痢、サルモネラの検査を行ない、さらに当研究所で約1カ月間の馴化検疫期間中ツベルクリン反応、血液検査、血液化学検査を行なって試験の遂行に支障のないことを確認した。動物飼育室は温度25±2℃、湿度55±10%、6:00~18:00の12時間人工照明を行ない、飼料は日本クレア(株)のCMK-1を1日120gとサツマイモあるいはリンゴ約100gを隔日に与えた。動物は、ステンレス製の狭体装置付壁掛式個別ケージに1匹ずつ収容した。投与開始時のサルの体重は雄3.04~5.02kg、雌2.33~3.44kgであり、歯式からの推定年齢は雄2~7.7歳、雌3~7.7歳の範囲であった。

3) 投与量の決定と投与方法

投与は、臨床適用経路の一つである筋肉内投与とし、1日1回、週7回、3カ月間にわたって投与を行なった。本試験に先立って投与量決定のための予備試験として、T-1982 400 mg/kg と 800 mg/kg をそれぞれ1頭ずつ雄のカニクイザルに6日間にわたって筋肉内投与した。その結果、死亡例や著しい体重減少はなく、注射直後の軽い疼痛反応と投与期間中の軟便以外著変がなかった。しかし、800 mg/kg 投与例では投与3日目から、投与局所からの検体の漏れが著しくなり、規定のVolume

Table 1 Experimental design for 3 months intramuscular toxicity study of T-1982 in crab-eating monkeys

Exp. group	Concentration (%)	Volume (ml/kg)	No. of monkey			
			3 months administration		Recovery study	
			Male	Female	Male	Female
Control (saline)		1	2(1-2)	2(4-5)	1(3)	1(6)
T-1982 100mg/kg	10	1	2(7-8)	2(9-10)		
T-1982 200mg/kg	20	1	2(11-12)	2(13-14)		
T-1982 400mg/kg	40	1	2(15-16)	2(18-19)	1(17)	1(20)

(40%溶液, 2 ml/kg)を筋肉内に正確に注射することが困難になった。この結果を参考に本試験における最大投与量を, 筋肉内に連続注射可能な最大量である 400 mg/kg とし, 他に公比 2 で 200 mg/kg, 100 mg/kg 投与群および生理食塩水投与対照群を設定した。動物は Table 1 に示すように配分した。

検体は用時調製とし, 滅菌生理食塩水で 40%, 20%, 10%の各濃度となるように溶解したのち 0.3 μ のマイクロフィルター(富士写真フィルム FM-30)でろ過したものを, 左右の後肢大腿部あるいは臀部の 2~3 か所に分割して注射した。投与溶液の浸透圧比は生理食塩水の 2~5 倍であり, その pH は 4.73~5.14 であった。なお, 対照群と 400 mg/kg 投与群の雌雄各 1 匹ずつを投与終了後 1 カ月の回復実験に供し, 諸検査と剖検を行なった。

4) 検査

症状の観察を毎日行ない, 体重と固型飼料だけを給餌した時の摂餌量の測定を 1 週間ごとに行なった。さらに, 試験期間中以下の検査を全例について行なった。なお, 採血は動物用ケタラール(塩酸ケタミン, 三共)麻酔下で大腿静脈から行なった。

(1) 尿検査(投与前, 1 カ月毎, 回復)

尿量(22時間蓄尿), pH, 蛋白, 糖, ケトン体, 潜血, ビリルビン, ウロビリノーゲン(マルティスティックス, マイルス三共), 比重(比重計), 沈渣(無染色, 鏡検)

(2) 血液検査(投与前, 1 カ月毎, 回復)

赤血球数, 白血球数(コールターカウンター), ヘマトクリット値(毛細管遠心法), ヘモグロビン濃度(シアンメトヘモグロビン法), 網赤血球数(超生体染色法), 血小板数(Rees & Ecker 法), 白血球百分率(メイギムザ染色)

(3) 血液化学検査(投与前, 1 カ月毎, 回復)

GOT, GPT (Reitman-Frankel 法), ALP (King-King 法), コリンエステラーゼ(高橋, 柴田法), 総コ

レステロール(Zurkowski 法), 尿素窒素(Urease-Indophenol 法), 総ビリルビン(Evelyn-Malloy 法), 総蛋白(屈折計), 蛋白分画と A/G(セルロースアセート膜電気泳動法), 血糖(オルトトルイジンホウ酸法), Na, K(炎光光度計)

(4) 眼底検査(投与前, 1 カ月毎, 回復)

ミドリン P(散瞳剤, 参天製薬)で瞳孔を散大させ, 直像鏡(ナイト B 型検眼鏡)を用いて眼球, 眼底を観察した。さらに, 投与前と投与終了時には眼底カメラ(コーワ RC-2)で眼底撮影を行なった。

(5) 血中濃度測定(初回投与, 最終投与)

400 mg/kg 投与群 3 例(No. 15 ♂, No. 16 ♂, No. 18 ♀), 100 mg/kg 投与群 3 例(No. 7 ♂, No. 8 ♂, No. 9 ♀)について, 投与後 15, 30, 60, 120, 240, 360 分の 6 回採血し, Bioassay 法により T-1982 の血中濃度推移を測定した。

(6) 剖検, 組織学的検査

3 カ月間の投与終了後および回復試験終了後, ケタラール麻酔下で放血屠殺し, 剖検を行なった。肉眼的に観察した後, 次の臓器を摘出して重量測定を行ない, さらに 10%ホルマリン固定, H・E 染色による組織学的検査を行なった。

心*, 肺*, 肝*, 腎*, 脾*, 脳*, 胸腺*, 副腎*, 甲状腺*, 顎下腺*, 膵*, 精巣*, 卵巣*, 下垂体, 腸間膜リンパ節, 骨髄, 胃, 小腸, 大腸, 前立腺, 子宮, 膀胱, 注射部位筋肉(*は重量測定した臓器)。

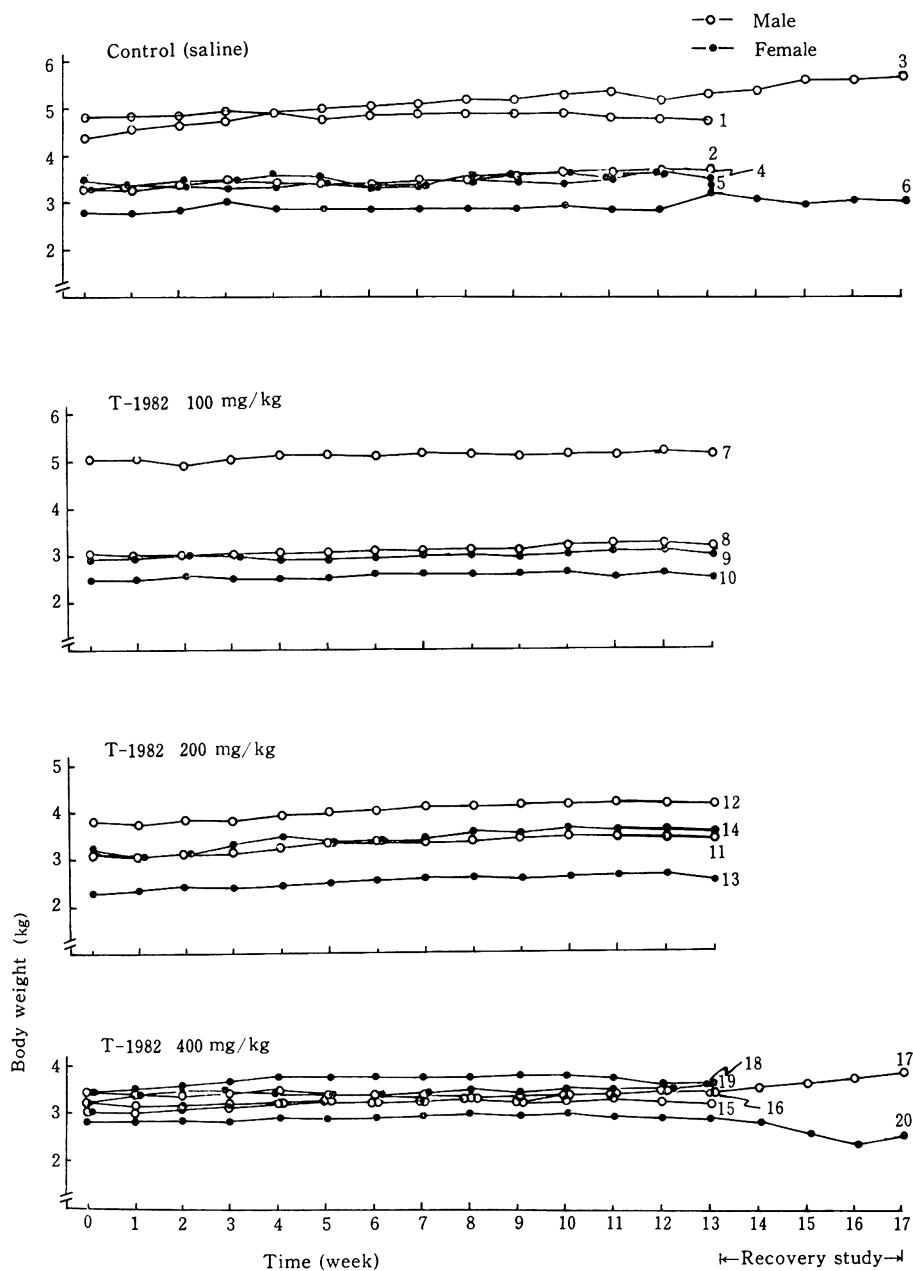
II. 実験結果

1) 一般症状

注射直後にみられた症状としては, 400 mg/kg 投与群の一部に疼痛反応があった。それらのサルは, 注射直後に注射側の後肢を伸ばしたまますわり込んだり, 注射部位をかばうような行動を示したが, 10~20 分後にはこれらの行動はみられなくなった。

断続的な軟便の出現が, ほば投与量に比例して観察さ

Fig. 2 Body weight changes in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months



れ、特に投与期間の前半でその傾向が顕著であった。回復試験用に配分した 400 mg/kg 投与 No. 20♀は、投与期間中断続的な軟便の排泄を認める程度であったが、休業の翌日から約 1 週間にわたって連日比較的高度の軟便や下痢を呈した。しかし、以後急速に正常便に回復した。

2) 体重と摂餌量

体重の変化を Fig. 2 に示す。投与期間中は各群の雌雄全例に異常な体重の増減はみられず、また摂餌量にも異常は認められなかった。前述の 400 mg/kg 投与群 No. 20♀は、休業後の軟便、下痢の発現と平行して体重と摂餌量が一過性の減少を示していた。

Table 2 Urine volume, pH, protein and glucose in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

Sex	Monkey No	Volume (ml/22 hr.)									pH									Protein									Glucose								
		Month examined									Month examined									Month examined									Month examined								
		0	1	2	3	Recovery	0	1	2	3	Recovery	0	1	2	3	Recovery	0	1	2	3	Recovery																
♂	1	83	110	97	118		8	8	8	7		±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	2	42	80	74	62		8	8	7	7		±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	3	22	18	28	182	54	8	8	6	7	7	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	Mean	49	69	66	121		8	8	7	7																											
	4	53	60	95	50		8	9	8	8	8	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	5	3	40	42	44		9	8	8	8	8	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	6	52	38	34	64	53	9	8	8	7	8	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
Mean	36	46	57	53		9	8	8	8	8																											
♂	7	70	72	66	78		8	8	8	8	8	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	8	42	20	10	70		8	8	8	6	6	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	Mean	56	46	38	74		8	8	8	7	7																										
	9	15	80	80	22		9	8	7	7	7	—	—	—	—		—	—	—	—		—	—	—	—												
	10	93	140	234	74		9	7	6	6	6	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
Mean	54	110	157	48		9	8	7	7	7																											
♂	11	19	3	9	0		8	8	8	8	8	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	12	116	36	3	11		8	8	8	8	8	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	Mean	68	20	6	6		8	8	8	8	8																										
♀	13	18	40	26	56		8	8	7	8	8	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	14	16	80	6	62		9	7	8	7	7	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	Mean	17	60	16	59		9	8	8	8	8																										
	15	42	0	10	22		8	8	7	6	6	—	—	—	—		—	—	—	—		—	—	—	—												
♂	16	3	18	140	24		9	8	6	7	7	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	17	17	28	20	60	32	8	7	8	8	8	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	Mean	21	15	57	35		8	8	7	7	7																										
	18	38	66	33	50		8	8	8	6	6	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
♀	19	116	140	124	148		9	8	8	6	6	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	20	0	46	6	36	7	9	8	8	8	8	±	±	±	±		±	±	±	±		—	—	—	—												
	Mean	51	84	54	78		9	8	8	8	7																										
	Mean	51	84	54	78		9	8	8	8	7																										

Table 3 Ketone bodies, bilirubin, occult blood and urobilinogen in urine of crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

Sex	Monkey No.	Ketone bodies				Bilirubin				Occult blood				Urobilinogen			
		Month examined				Month examined				Month examined				Month examined			
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
♂	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	Mean																
(saline)	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
♀	5	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	Mean																
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
♂	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	Mean																
T-1982	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
100mg/kg	10	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
	Mean																
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
♂	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	Mean																
T-1982	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+
200mg/kg	14	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
	Mean																
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
♂	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	Mean																
T-1982	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
400mg/kg	19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
♀	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	Mean																

Table 4 Specific gravity and sediment in urine of crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

E : Erythrocytes

	Sex	Monkey No.	Specific gravity					Sediment				
			Month examined					Month examined				
			0	1	2	3	Recovery	0	1	2	3	Recovery
Control (saline)	♂	1	1.035	1.025	1.030	1.035		-	-	-	-	
		2	1.045	1.020	1.035	1.040		-	-	-	-	
		3	1.035	1.025	1.035	1.020	1.030	-	-	-	-	-
		Mean	1.038	1.023	1.033	1.032						
	♀	4	1.040	1.030	1.035	1.035		-	-	-	-	
		5	1.030	1.035	1.035	1.030		-	E	E	E	
		6	1.030	1.025	1.045	1.030	1.040	-	-	-	-	
	Mean	1.033	1.030	1.038	1.032							
T-1982 100 mg/kg	♂	7	1.035	1.035	1.035	1.035		-	-	-	-	
		8	1.030	1.040	1.025	1.030		-	-	-	-	
		Mean	1.033	1.038	1.030	1.033						
	♀	9	1.020	1.030	1.030	1.030		-	-	-	-	
		10	1.025	1.020	1.020	1.025		E	-	-	-	
		Mean	1.023	1.025	1.025	1.028						
	T-1982 200 mg/kg	♂	11	1.045	1.035	1.035			-	-	-	
12			1.020	1.040	1.040	1.025		-	-	-		
Mean			1.033	1.038	1.038	1.025						
♀		13	1.035	1.035	1.045	1.020		-	E	-	-	
		14	1.040	1.030	1.030	1.040		E	E	-	-	
		Mean	1.038	1.033	1.038	1.030						
T-1982 400 mg/kg		♂	15	1.010		1.020	1.010		-	-	-	-
	16		1.040	1.040	1.020	1.025		-	-	-	-	
	17		1.045	1.045	1.040	1.040	1.050	-	-	-	-	
		Mean	1.032	1.043	1.027	1.025						
	♀	18	1.020	1.020	1.035	1.020		-	-	-	E	
		19	1.025	1.025	1.020	1.030		-	-	E	E	
		20		1.030	1.035	1.035	1.035		-	E	-	-
	Mean	1.023	1.025	1.030	1.028							

Table 5 Red blood cells, white blood cells, hematocrit and hemoglobin in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

Sex	Monkey No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)						WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)						Hematocrit (%)						Hemoglobin (g/dl)					
		Month examined						Month examined						Month examined						Month examined					
		0	1	2	3	Recov-ery	0	1	2	3	Recov-ery	0	1	2	3	Recov-ery	0	1	2	3	Recov-ery				
Control (saline)	♂	1	619	575	582	600	180	113	130	82	44	45	41	44	13.0	14.4	14.0	13.0							
		2	585	536	550	509	99	97	134	93	42	40	40	42	12.7	12.8	12.5	13.5							
		3	565	572	564	519	519	85	90	85	120	110	39	40	12.1	12.0	12.1	12.7							
	Mean	590	561	565	543	543	121	100	116	98	42	41	40	42	12.6	13.1	12.9	12.9							
	♀	4	646	606	619	604	242	73	88	83	45	37	42	42	12.5	11.1	12.9	14.6							
		5	549	579	520	537	143	203	147	181	41	40	40	42	13.3	13.1	13.3	14.1							
T-1982 100 mg/kg	♂	6	546	590	544	487	529	145	68	106	121	122	40	39	43	12.5	12.1	13.0	13.7						
	Mean	580	592	561	543	543	177	115	114	128	42	39	41	41	12.8	12.1	13.1	13.6							
	♀	7	614	542	569	531	117	84	49	127	41	40	40	40	11.5	11.4	12.0	11.9							
		8	587	575	595	529	134	78	78	109	40	45	41	43	11.8	10.5	13.1	12.9							
	Mean	601	559	582	530	530	126	81	61	118	41	43	41	42	11.7	11.0	12.6	12.4							
	♀	9	576	587	576	488	80	67	78	80	38	36	36	40	12.2	10.7	10.6	12.0							
T-1982 200 mg/kg	♂	10	621	613	607	537	107	67	68	50	43	36	36	38	11.2	10.6	11.9	11.3							
	Mean	599	600	592	513	513	94	67	73	65	41	36	36	39	11.7	10.7	11.3	11.7							
	♀	11	640	634	607	604	75	67	56	97	40	42	41	40	12.0	13.0	12.6	12.9							
		12	654	594	570	521	118	63	72	71	46	41	43	45	15.0	13.6	13.6	14.0							
	Mean	647	614	589	563	563	97	65	64	84	43	42	42	43	13.5	13.3	13.1	13.5							
	♀	13	556	575	570	484	98	76	94	89	37	36	37	38	12.5	11.5	11.7	11.5							
T-1982 400 mg/kg	♂	14	465	567	569	484	129	84	126	79	37	38	39	43	11.4	11.5	12.1	13.0							
	Mean	511	571	570	484	484	114	80	110	84	37	37	38	41	12.0	11.5	11.9	12.3							
	♀	15	645	608	650	637	70	65	83	57	39	41	42	43	12.2	12.7	13.1	15.6							
		16	606	607	521	594	121	69	80	75	41	40	36	40	11.8	11.9	11.5	12.0							
	Mean	618	615	576	591	591	100	82	87	71	39	40	39	41	11.9	12.3	12.6	13.4							
	♀	18	491	542	594	502	59	65	81	104	37	37	36	40	10.8	10.8	11.0	10.8							
	19	512	569	518	478	108	99	130	73	43	41	38	43	12.1	13.1	11.1	13.0								
Mean	519	577	565	501	501	79	90	93	74	41	39	38	40	12.6	12.3	12.1	12.3								

Table 6 Reticulocyte and platelets in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

	Sex	Monkey No.	Reticulocyte (%)					Platelet ($\times 10^8/\text{mm}^3$)				
			Month examined					Month examined				
			0	1	2	3	Recovery	0	1	2	3	Recovery
Control (saline)	♂	1	2	2	0	0		122	122	146	104	120
		2	2	0	0	2		144	130	142	104	
		3	0	0	2	2		132	114	134	100	
	Mean	1	1	1	1	4	133	122	141	103		
	♀	4	0	0	2	0		116	118	108	130	
		5	0	4	0	0		130	140	126	100	
6		2	2	0	2	4	132	150	122	108	90	
Mean	1	2	1	1		126	136	119	113			
T-1982 100 mg/kg	♂	7	0	0	2	2		118	114	124	106	
		8	0	2	0	0		142	116	132	126	
		Mean	0	1	1	1		130	115	128	116	
	♀	9	0	2	0	2		164	104	124	94	
		10	0	0	2	0		138	134	138	124	
		Mean	0	1	1	1		151	119	131	109	
T-1982 200 mg/kg	♂	11	0	2	2	2		160	118	120	96	
		12	2	0	0	2		124	128	130	104	
		Mean	1	1	1	2		142	123	125	100	
	♀	13	2	2	2	0		118	122	116	138	
		14	10	4	2	0		134	118	130	100	
		Mean	6	3	2	0		126	120	123	119	
T-1982 400 mg/kg	♂	15	2	2	2	2		124	130	106	116	
		16	0	2	0	0		132	154	126	122	
		17	0	0	0	2	2	150	130	122	102	108
	Mean	1	1	1	1		135	138	118	113		
	♀	18	2	0	2	2		136	112	104	138	
		19	0	2	2	0		132	114	126	104	
20		0	4	4	2	2	164	106	110	106	114	
Mean	1	2	3	1		144	111	113	116			

3) 尿検査

結果を Table 2~Table 4 に示す。尿量はばらつきが大きかったが、その変化から薬剤投与の影響を読み取ることができなかった。pH, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲンには、投与期間を通じて異常が認められなかった。尿潜血反応が対照群を含む各群の雌にのみ少数例に出現した。しかし、投与期間に比例した増強はみられず、逆に消失する例もあった。

4) 血液検査

Table 5~Table 7 に示すように、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン、網赤血球数、血小板数には薬剤投与に起因すると思われる異常が認められなかった。

白血球数は全体的にかなりの変動を示していたが、その大半は生理的範囲内での変化であった。生理的範囲を逸脱している数値としては、対照群 2 例 (No. 1 ♂, No. 4 ♀) の投与前検査でみられた白血球数増加 (分画では好中球比の増加) と 100 mg/kg 投与 No. 7 ♂ の 2 カ月後のみ見られた白血球数軽度減少があった。白血球分画で好酸球の増加を示す例が対照群を含む各群に認められたが、投与量相関はなかった。

5) 血液化学検査

結果を Table 8~Table 11 に示す。T-1982 200 mg/kg 投与の 1 例 (No. 14 ♀) と 400 mg/kg 投与の 1 例 (No. 20 ♀) は、投与前の検査ですでに GOT, GPT が高値を示していたが、T-1982 投与開始により正常値に復した。GOT の一過性上昇が 400 mg/kg 投与の 1 例 (No. 19 ♀) の 1 カ月後の検査で認められたが、この程度の一過性の上昇は対照群の 1 例 (No. 6 ♀) にも同様に出現しており、薬剤投与によるものかどうかは明らかではない。ALP では、400 mg/kg 投与の 1 例 (No. 15 ♂) が投与前から若干高値を示しており、投与開始によって ALP 値がさらに上昇した。また 400 mg/kg 投与の 1 例 (No. 18 ♀) は、1 カ月後検査で ALP の中等度上昇を示したが、2 カ月以降の検査結果は正常であった。

他にも投与前検査ですでに ALP が高値を示している個体が対照群を含む各群の少数例に認められたが、それらの例では薬剤投与による検査値の変動は著しくなかった。

血清蛋白のセルロースアセテート膜電気泳動では、アルブミン分画の陽極側への易動度増加が、投与量に比例して観察された。しかし、A/G には変化がみられず、また回復試験ではかなり軽減されていることからみて、可逆的な変化であった。

他の検査項目、コリンエステラーゼ、総コレステロール、尿素窒素、総ビリルビン、総蛋白、血糖、Na, K には薬剤投与に起因すると思われる異常を認めなかった。

6) 眼底検査

400 mg/kg 投与の 1 例 (No. 20 ♀) は、入荷時からすでに左眼球水晶体が混濁し、視力が失われていた。この所見は、投与期間中不変であった。他の動物の眼球、眼底には異常が認められなかった。

7) 血中濃度測定

結果を Fig. 3 に示す。血中濃度推移を one compartment model で解析した結果、400, 100 mg/kg の両投与群ともに、検体の吸収速度定数が、初回投与時より最終投与時の方が大きい傾向にあった。しかし、排泄速度定数、分布容積および半減期には統計的な差はみられなかった。

8) 剖検時肉眼所見

大腸粘膜から突出した小豆大黒色で、中に腸結節虫と思われる線虫を含む寄生性結節が、使用した 20 頭のサルのうち 7 頭に認められた。さらに、回復試験用とした対照群の 1 例 (No. 6 ♀) では後腹膜に寄生性の結節があり、これを含めると 8 頭 (40%) のサルに寄生虫の感染が観察された。

胃幽門部粘膜から突出した小豆大から大豆大のポリープが、薬剤投与とは無関係に対照群の 1 例 (No. 2 ♂), 200 mg/kg 投与の 1 例 (No. 11 ♂), 400 mg/kg 投与の 1 例 (No. 19 ♀) におおの観察された。また、胃大弯部の漿膜側に突出した小豆大のポリープが、対照群の 1 例 (回復試験 No. 5 ♀) に認められた。

他にも肺に、米粒大から大豆大の灰白色結節を有するもの 3 例 (No. 10 ♀, No. 11 ♂, No. 12 ♂), 肺と胸膜の癒着をみるもの 2 例 (No. 10 ♀, No. 18 ♀), 肝の粟粒大灰白色結節の散在と脾の被膜から突出した米粒大から小豆大の隆起をみるもの 1 例 (No. 13 ♀), 下腹部の腹壁ヘルニアと左側眼球水晶体の白濁 (投与前から観察されているもの) をみるもの 1 例 (No. 20 ♀) などの肉眼的異常所見が観察されたが、すべて用量依存性のない偶発的な所見であった。

薬剤注射部位筋肉剖面の肉眼的観察では限局した暗赤色変色部位が対照群の 1 例 (No. 4 ♀), 100 mg/kg 投与群 1 例 (No. 9 ♀), 200 mg/kg 投与群 2 例 (No. 11 ♂, No. 12 ♂) と 400 mg/kg 投与群 2 例 (No. 18 ♀, No. 19 ♀) に認められた。このうち、400 mg/kg 投与群 2 例の投与局所には、筋肉の限局した灰白色変色部位も観察された。回復試験では、対照群の 1 例 (No. 6 ♀) にのみ軽度の暗赤色変色部位が観察された。

Table 7 Differential white cell counts in crab-eating

	Sex	Monkey No.	before experiment						after 1 month					
			Neutro.		Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.	Neutro.		Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.
			Staff	Seg.					Staff	Seg.				
Control (saline)	♂	1	0	40.5	0	0	57.5	2.0	0.5	50.0	1.0	0	47.5	1.0
		2	1.5	38.0	1.0	0	59.0	0.5	1.5	38.0	3.5	0	55.0	1.5
		3	0	28.0	0.5	0	70.5	1.0	0	45.0	2.0	0	50.0	3.0
	Mean		0.5	35.5	0.5	0	62.3	1.2	0.7	44.5	2.2	0	50.8	1.8
	♀	4	5.5	65.5	2.5	0	25.5	1.0	0.5	41.0	6.0	0.5	51.5	0.5
		5	0.5	26.5	2.5	0.5	68.5	1.5	0.5	40.5	2.5	0.5	54.5	1.5
6		0	46.0	1.5	1.0	50.0	1.5	0	41.5	2.5	1.5	54.0	0.5	
Mean		2.0	46.0	2.2	0.5	48.0	1.3	0.3	41.0	3.7	0.8	53.3	0.8	
T-1982 100 mg/kg	♂	7	0.5	58.5	1.0	0	39.0	1.0	1.0	45.0	7.5	0.5	44.0	2.0
		8	0.5	30.5	1.5	0	66.0	1.5	0	20.0	1.0	0	76.5	2.5
	Mean		0.5	44.5	1.3	0	52.5	1.3	0.5	32.5	4.3	0.3	60.3	2.3
	♀	9	4.0	49.0	0	0	47.0	0	1.0	38.0	2.0	0	58.0	1.0
		10	0.5	34.5	3.0	0	60.5	1.5	1.0	37.0	3.0	0	58.0	1.0
Mean		2.3	41.8	1.5	0	53.8	0.8	1.0	37.5	2.5	0	58.0	1.0	
T-1982 200 mg/kg	♂	11	1.0	25.0	2.0	1.0	69.0	2.0	0	16.0	5.0	0	78.0	1.0
		12	1.0	54.5	4.5	0	38.5	1.5	0	31.0	4.0	0.5	62.0	2.5
	Mean		1.0	39.8	3.3	0.5	53.8	1.8	0	23.5	4.5	0.3	70.0	1.8
	♀	13	2.0	34.0	5.0	0	58.0	1.0	1.0	30.5	5.5	0	61.0	2.0
		14	1.0	36.5	3.0	0.5	58.5	0.5	2.0	38.0	4.0	1.0	54.0	1.0
Mean		1.5	35.3	4.0	0.3	58.3	0.8	1.5	34.3	4.8	0.5	57.5	1.5	
T-1982 400 mg/kg	♂	15	0	58.0	3.0	1.0	37.0	1.0	1.0	55.0	3.0	1.0	39.0	1.0
		16	4.0	42.0	1.0	0	52.0	1.0	2.0	57.0	2.0	0	37.0	2.0
		17	0	28.0	0.5	1.0	69.5	1.0	0	22.0	0	0	77.0	1.0
	Mean		1.3	42.7	1.5	0.7	52.8	1.0	1.0	44.7	1.7	0.3	51.0	1.3
	♀	18	2.0	20.0	5.0	0	70.0	3.0	1.0	34.0	12.0	0.5	52.0	0.5
		19	0	59.0	1.0	0	38.0	2.0	0.5	55.0	3.0	0	39.0	2.5
20		0	25.5	0.5	0	72.5	1.5	0.5	47.0	1.5	0	49.0	2.0	
Mean		0.7	34.8	2.2	0	60.2	2.2	0.7	45.3	5.5	0.2	46.7	1.7	

monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

after 2 months						after 3 months						Recovery					
Neutro.		Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.	Neutro.		Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.	Neutro.		Eosino.	Baso.	Lymph.	Mono.
Staff	Seg.					Staff	Seg.					Staff	Seg.				
1.5	48.5	1.0	0	45.0	4.0	0.5	33.0	2.0	0	62.0	2.5						
1.0	50.5	3.5	0	43.0	2.0	1.0	42.5	0.5	0	55.0	1.0						
1.5	35.5	6.0	0	53.5	3.5	1.0	55.5	4.5	0	37.5	1.5	1.5	52.5	6.0	0.5	34.0	5.5
1.9	44.8	3.5	0	47.2	3.2	0.8	43.7	2.3	0	51.5	1.7						
1.0	22.0	6.5	0	69.0	1.5	1.0	21.5	12.0	0	64.5	1.0						
0	18.5	5.0	0.5	74.5	1.5	1.0	40.0	4.0	0	53.5	1.5						
0.5	32.0	1.0	0	66.0	0.5	1.0	62.0	0	0	36.0	1.0	1.0	29.5	4.0	1.0	62.5	2.0
0.5	24.2	4.2	0.2	69.8	1.2	1.0	41.2	5.3	0	51.3	1.2						
2.0	38.0	1.0	0	55.0	4.0	1.5	60.5	0	0	36.5	1.5						
0.5	37.5	3.0	0.5	56.5	2.0	0.5	19.5	0	0	79.0	1.0						
1.3	37.8	2.0	0.3	55.8	3.0	1.0	40.0	0	0	57.8	1.3						
1.0	47.0	5.0	0.5	46.0	0.5	2.5	65.5	4.0	0	26.5	1.5						
0	23.0	12.0	0	63.0	2.0	1.0	29.0	8.5	0	60.0	1.5						
0.5	35.0	8.5	0.3	54.5	1.3	1.8	47.3	6.3	0	43.3	1.5						
0	25.0	6.0	0	68.0	1.0	0	26.0	10.0	0	64.0	0						
1.5	27.5	5.0	0	63.0	3.0	1.0	49.0	0	0	50.0	0						
0.8	26.3	5.5	0	65.5	2.0	0.5	37.5	5.0	0	57.0	0						
3.0	49.0	6.0	0	41.5	0.5	0.5	55.0	6.0	1.0	36.5	1.0						
0.5	63.5	2.5	0	30.0	3.5	0.5	48.5	2.0	0.5	46.5	2.0						
1.8	56.3	4.3	0	35.8	2.0	0.5	51.8	4.0	0.8	41.5	1.5						
6.5	67.0	0	0.5	24.0	2.0	1.0	57.0	1.0	2.0	35.0	4.0						
3.5	70.5	2.0	1.0	21.0	2.0	3.5	54.5	2.5	0.5	38.0	1.0						
0.5	26.5	1.0	0.5	70.5	1.0	1.5	45.5	3.0	0.5	48.5	1.0	0.5	24.0	1.0	0	73.5	1.0
3.5	54.7	1.0	0.7	38.5	1.7	2.0	52.3	2.2	1.0	40.5	2.0						
1.5	51.5	14.5	0	31.0	1.5	3.0	75.0	2.0	0	19.0	1.0						
1.5	61.5	1.5	0	34.0	1.5	1.0	47.5	4.0	0	46.5	1.0						
0.5	37.5	1.5	0	59.0	1.5	1.0	24.0	3.0	0.5	70.5	1.0	1.5	31.0	6.5	0.5	57.5	3.0
1.2	50.2	5.8	0	41.3	1.5	1.7	48.8	3.0	0.2	45.3	1.0						

Table 8 GOT, GPT, alkaline phosphatase (ALP) and cholinesterase in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

Sex	Monkey No.	GOT (Karmen unit)					GPT (Karmen unit)					ALP (King-Armstrong unit)					Cholinesterase (Δ pH)				
		Month examined					Month examined					Month examined					Month examined				
		0	1	2	3	Recovery	0	1	2	3	Recovery	0	1	2	3	Recovery	0	1	2	3	Recovery
Control (saline)	♂	1	34	29	16	17	23	15	14	14	15.2	13.2	11.8	11.5	0.38	0.48	0.22	0.57			
		2	35	29	28	32	17	20	20	15	69.0	87.5	88.2	79.1	1.26	1.39	1.46	1.35			
		3	26	11	12	17	10	10	11	9	25.2	26.3	27.7	30.3	1.43	1.19	1.26	1.47			
	Mean	32	23	19	22	22	17	15	15	13	36.5	42.3	42.6	40.3	1.02	1.02	0.98	1.13			
		4	24	22	26	23	28	20	27	22	14.4	15.6	18.1	17.3	1.27	1.64	1.83	1.59			
		5	20	20	33	21	20	17	16	13	18.4	17.2	19.9	21.3	1.10	1.18	1.32	1.41			
T-1982 100 mg/kg	♂	6	22	32	51	24	29	17	19	26	18	14	14	14	20.1	0.88	1.15	1.21			
	Mean	22	25	37	23	23	22	19	23	18	17.2	17.2	19.6	19.7	1.08	1.32	1.45	1.41			
		7	22	20	20	22	13	18	16	14	17.0	16.8	17.0	18.4	1.10	1.19	1.37	1.31			
		8	22	18	25	19	16	18	15	11	90.8	87.6	106.5	94.2	1.66	1.88	2.11	2.02			
	Mean	22	19	23	21	21	15	18	16	13	53.9	52.2	61.8	56.3	1.38	1.54	1.74	1.67			
		9	30	18	21	18	12	10	14	8	16.9	15.4	16.1	18.2	0.75	0.99	1.03	1.17			
T-1982 200 mg/kg	♀	10	27	22	22	32	20	24	17	15	22.3	19.0	17.1	19.3	1.15	1.39	1.49	1.47			
	Mean	29	20	22	25	25	16	17	16	12	19.6	17.2	16.6	18.8	0.95	1.19	1.26	1.32			
		11	17	20	16	21	11	21	10	14	45.8	41.1	41.6	42.4	0.99	1.22	1.26	1.23			
		12	27	34	19	35	17	20	13	29	79.7	67.1	89.2	94.2	0.85	0.98	1.12	1.14			
	Mean	22	27	18	28	28	14	21	12	22	62.8	54.1	65.4	68.3	0.92	1.10	1.19	1.19			
		13	32	20	20	25	29	16	17	18	24.0	27.2	33.9	28.8	1.15	1.37	1.57	1.56			
T-1982 400 mg/kg	♀	14	45	15	17	30	86	24	18	17	12.2	11.5	10.6	11.1	0.96	1.24	1.24	1.42			
	Mean	39	18	19	28	28	58	20	18	15	18.1	19.4	22.3	20.0	1.06	1.31	1.41	1.49			
		15	11	20	16	19	15	17	12	12	45.1	61.2	63.9	86.0	0.82	1.22	1.17	1.18			
		16	18	27	31	33	9	8	7	8	22.6	19.4	18.2	21.7	1.19	1.37	1.73	1.69			
		17	13	25	15	31	12	10	19	10	23.8	21.2	21.0	21.0	21.9	0.28	0.49	0.43			
	Mean	14	24	21	28	28	11	15	10	13	30.5	33.9	34.4	42.9	0.76	1.03	1.10	1.10			
T-1982 400 mg/kg	♀	18	26	23	26	28	16	19	20	19	13.3	87.6	24.1	35.2	1.08	1.26	1.44	1.51			
		19	25	59	24	27	24	18	12	15	27.7	28.4	24.1	28.1	0.45	0.63	0.71	0.58			
		20	56	36	19	24	22	83	15	6	15.4	16.0	15.2	15.3	19.1	0.36	0.59	0.43			
	Mean	36	39	23	26	26	41	17	13	13	18.8	44.0	21.1	26.2	0.63	0.83	0.91	0.84			

Table 9 Total cholesterol, urea nitrogen, bilirubin and glucose in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

Sex	Monkey No.	Total cholesterol (mg/dl)				Urea nitrogen (mg/dl)				Bilirubin (mg/dl)				Glucose (mg/dl)								
		Month examined				Month examined				Month examined				Month examined								
		0	1	2	3	Recov- ery	0	1	2	3	Recov- ery	0	1	2	3	Recov- ery	0	1	2	3	Recov- ery	
Control (saline)	♂	1	102	102	119	124	15.9	17.1	17.0	17.5		0.1	0.1	0.1	0.1		62	42	43	30		
		2	141	121	139	128	17.6	18.6	16.0	17.7		0.1	0.1	0.1	0.2		57	44	43	42		
		3	75	71	89	104	72	17.8	14.8	13.1	16.3	16.5	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	31	26	28	21	41
		Mean	106	98	116	119		17.1	16.8	15.4	17.2		0.1	0.1	0.1	0.1		50	37	38	31	
		4	135	144	197	154	24.5	17.2	19.1	20.0		0.1	0.1	0.1	0.1		44	39	30	31		
		5	148	141	155	132	12.9	15.0	16.2	16.1		0.1	0.1	0.1	0.2		36	28	26	43		
T-1982 100 mg/kg		6	136	126	152	169	121	18.3	17.5	16.6	16.9	17.9	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	40	47	43	44	44
		Mean	140	137	168	152		18.6	16.6	17.3	17.7		0.1	0.1	0.1	0.1		40	38	33	39	
		♂	7	116	94	94	108	16.0	18.3	15.8	14.8		0.1	0.1	0.1	0.1		56	39	45	35	
		8	122	136	142	143	17.8	19.4	19.1	19.0		0.1	0.1	0.1	0.1		37	37	43	42		
		Mean	119	115	118	126	16.9	18.9	17.5	16.9		0.1	0.1	0.1	0.1		47	38	44	39		
		♀	9	169	153	138	145	18.6	19.7	19.4	18.0		0.1	0.1	0.1	0.1		35	37	40	35	
T-1982 200 mg/kg		10	124	109	99	113	17.5	16.4	17.4	15.0		0.1	0.1	0.2	0.1		39	36	35	41		
		Mean	147	131	119	129	18.1	18.1	18.4	16.5		0.1	0.1	0.2	0.1		37	37	38	38		
		♂	11	122	140	132	133	18.3	18.2	17.0	15.7		0.1	0.1	0.1	0.1		43	51	56	46	
		12	161	151	150	176	16.3	15.4	15.7	12.4		0.1	0.1	0.1	0.1		49	44	51	56		
		Mean	142	146	141	155	17.3	16.8	16.4	14.1		0.1	0.1	0.1	0.1		46	48	54	51		
		♀	13	119	110	120	123	18.7	17.6	14.6	12.4		0.1	0.2	0.1	0.1		41	37	40	47	
T-1982 400 mg/kg		14	115	138	146	147	18.4	19.9	18.9	18.9		0.1	0.1	0.1	0.1		43	44	48	39		
		Mean	117	124	133	135	18.6	18.8	16.8	15.7		0.1	0.2	0.1	0.1		42	41	44	43		
		♂	15	111	106	106	98	16.5	14.4	14.9	15.6		0.1	0.1	0.1	0.1		36	39	40	30	
		16	132	121	130	132	19.1	16.9	17.8	16.9		0.1	0.1	0.1	0.1		36	30	43	34		
		17	141	139	142	149	140	19.3	19.2	13.9	15.0	17.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	49	44	54	45	47
		Mean	128	122	126	126	18.3	16.8	15.5	15.8		0.1	0.1	0.1	0.1		40	38	46	36		
T-1982 400 mg/kg		18	137	141	140	155	19.6	14.8	14.6	18.5		0.1	0.1	0.1	0.1		40	41	48	42		
		19	160	151	163	173	15.4	11.9	13.7	11.1		0.1	0.1	0.1	0.1		43	35	43	28		
		20	102	121	127	134	137	19.6	19.2	17.2	14.2	19.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	44	44	52	41	40
		Mean	133	138	143	154	18.2	15.3	15.2	14.6		0.1	0.1	0.1	0.1		42	40	48	37		

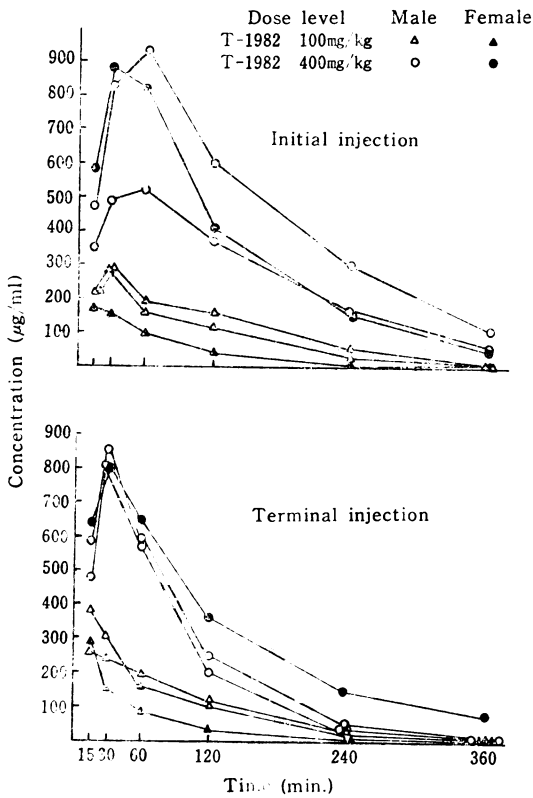
Table 10 Total protein, sodium and potassium in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

Sex	Monkey No.	Total protein (g/dl)						Na (mEq/L)						K (mEq/L)					
		Month examined						Month examined						Month examined					
		0	1	2	3	Recovery	0	1	2	3	Recovery	0	1	2	3	Recovery			
Control (saline)	♂	1	7.0	7.6	7.0	7.0		151.8	146.1	147.5	150.2		3.89	3.59	3.72	4.20			
		2	7.4	7.4	7.2	7.0		148.2	149.2	151.1	150.8		3.72	3.66	4.21	4.49			
		3	7.6	8.0	7.8	8.4	7.6		148.2	150.2	149.2	150.2	146.2	4.17	3.23	3.40	4.17		
		Mean	7.3	7.7	7.3	7.5		149.4	148.5	149.3	150.4		3.93	3.49	3.78	4.29			
		♀	4	7.0	7.0	7.6	7.0		147.9	148.8	151.9	149.8		4.04	3.74	4.14	4.44		
		5	7.2	7.8	7.6	8.0		149.7	147.2	147.4	150.8		3.80	3.50	3.58	3.67			
T-1982 100 mg/kg		6	8.0	8.0	8.6	7.8	8.0		148.5	146.4	148.2	149.7	150.8	4.60	3.87	4.38	4.00		
		Mean	7.4	7.6	7.9	7.6		148.7	147.5	149.2	150.1		4.15	3.70	4.03	4.04			
		♂	7	8.0	7.4	8.0	8.2		149.4	148.6	152.5	151.8		4.32	4.13	4.38	4.86		
		8	7.0	7.2	7.6	7.0		149.4	150.4	152.1	150.5		3.93	3.51	4.11	4.52			
		Mean	7.5	7.3	7.8	7.6		149.4	149.5	152.3	151.2		4.13	3.82	4.25	4.69			
		♀	9	8.0	7.6	7.4	8.0		148.8	145.5	145.4	148.7		4.03	3.80	3.46	4.19		
T-1982 200 mg/kg		10	7.2	7.0	7.0	7.6		148.2	144.9	145.6	147.4		4.62	3.85	4.13	4.34			
		Mean	7.6	7.3	7.2	7.8		148.5	145.2	145.5	148.1		4.33	3.83	3.80	4.27			
		♂	11	6.4	7.0	7.0	7.0		148.0	148.2	149.2	147.0		3.60	3.58	3.86	4.18		
		12	8.0	7.0	7.0	8.0		147.3	152.1	150.1	148.0		4.14	3.30	3.36	4.32			
		Mean	7.2	7.0	7.0	7.5		147.7	150.2	149.7	147.5		3.87	3.44	3.61	4.25			
		♀	13	7.2	7.0	7.0	7.2		145.3	146.6	145.3	145.4		4.53	4.06	3.77	4.09		
T-1982 400 mg/kg		14	6.8	7.2	7.8	8.0		146.6	150.0	148.1	148.3		4.17	3.71	3.67	4.22			
		Mean	7.0	7.1	7.4	7.6		146.0	148.3	146.7	146.9		4.35	3.89	3.72	4.16			
		♂	15	7.0	7.2	7.8	7.6		148.7	147.7	149.2	149.2		3.90	4.05	4.26	4.24		
		16	7.0	7.0	7.0	7.2		149.3	150.4	149.2	151.3		4.40	4.08	4.01	4.31			
		17	7.6	7.8	8.0	8.0	7.0		147.6	147.9	148.8	147.2	147.6	4.18	4.23	4.00	4.61		
		Mean	7.2	7.3	7.6	7.6		148.5	148.7	149.1	149.2		4.16	4.12	4.09	4.39			
	♀	18	7.2	7.2	7.4	8.0		149.4	152.3	147.7	148.7		3.94	4.59	3.74	3.48			
	19	8.0	8.8	8.2	8.0		148.0	147.1	145.3	143.7		4.59	4.85	3.93	3.68				
	20	6.4	7.4	7.0	7.0	7.0		151.1	151.7	149.1	149.8	148.8	3.78	3.87	3.59	3.52			
	Mean	7.2	7.8	7.5	7.7		149.5	150.4	147.4	147.4		4.10	4.44	3.75	3.56				

Table 11. Protein fraction and A/G in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

Sex	Monkey No.	before experiment					after 1 month					after 2 months					after 3 months					Recovery					
		Alb.	Globulin		A/G	Alb.	Globulin		A/G	Alb.	Globulin		A/G	Alb.	Globulin		A/G	Alb.	Globulin		A/G	Alb.	Globulin		A/G		
			α	β	γ		α	β	γ		α	β	γ		α	β	γ		α	β	γ		α	β	γ		
Control (saline)	♂	1	60.9	13.6	9.2	16.3	1.56	53.0	19.2	13.6	14.1	1.13	53.6	12.0	15.6	18.7	1.16	55.1	12.2	18.0	14.6	1.23					
		2	58.9	7.1	12.5	21.4	1.43	41.3	26.9	17.3	14.4	0.70	56.4	9.6	15.4	18.6	1.29	51.8	13.5	17.0	17.7	1.07					
		3	51.8	8.1	24.6	15.4	1.08	49.7	13.5	18.7	18.1	0.99	50.5	11.2	20.9	17.5	1.02	41.3	9.6	10.6	38.5	0.70	56.3	6.3	11.8	25.4	1.29
		Mean	57.2	9.6	15.5	47.7	1.36	48.0	19.9	16.5	15.5	0.94	53.5	10.9	17.3	18.3	1.16	49.4	11.8	15.2	23.6	1.00					
	♀	4	50.8	6.5	28.1	14.6	1.03	53.0	14.5	10.8	21.7	1.13	49.1	9.6	22.2	21.9	0.96	47.9	9.1	24.0	19.0	0.92					
		5	53.3	10.3	17.4	19.0	1.14	47.1	19.0	17.6	16.3	0.89	46.0	12.8	21.4	19.8	0.85	52.9	10.6	16.3	20.2	1.12					
		6	49.8	18.6	11.8	19.8	0.99	46.0	10.3	14.9	28.7	0.85	45.3	10.6	17.3	26.8	0.83	47.7	9.8	15.0	27.6	0.91	55.2	7.4	12.9	24.5	1.23
		Mean	51.3	11.8	19.1	17.8	1.05	48.7	14.6	14.4	22.2	0.96	46.8	11.0	20.3	21.9	0.88	49.5	9.8	18.4	22.3	0.98					
		7	47.3	12.3	14.0	26.3	0.90	50.2	7.3	15.1	27.4	1.01	50.6	16.3	12.7	20.5	1.02	55.9	9.2	17.8	17.1	1.27					
T-1982 100 mg/kg		8	55.7	7.4	25.5	11.4	1.26	50.7	8.7	13.8	26.8	1.03	54.7	11.6	15.1	18.6	1.21	60.9	11.2	17.8	10.2	1.56					
		Mean	51.5	9.9	19.8	18.9	1.08	50.5	8.0	14.5	27.1	1.02	52.7	14.0	13.9	19.6	1.12	58.4	10.2	17.8	13.7	1.42					
	♀	9	43.7	11.8	28.7	15.7	0.78	47.4	7.9	15.8	28.9	0.90	46.1	12.9	19.4	21.6	0.86	47.6	12.8	24.4	15.2	0.91					
		10	41.4	11.7	30.9	16.0	0.71	43.0	15.2	15.8	25.9	0.76	45.8	12.0	14.6	27.6	0.85	41.8	20.7	13.0	24.5	0.72					
		Mean	42.6	11.8	29.8	15.9	0.75	45.2	11.6	15.8	27.4	0.83	46.0	12.5	17.0	24.6	0.86	44.7	16.8	18.7	19.9	0.82					
	♂	11	54.7	10.3	18.2	17.2	1.18	51.1	19.4	15.6	13.9	1.04	54.9	28.3	8.8	8.0	1.22	48.2	10.1	31.0	10.7	0.93					
		12	48.3	12.5	26.8	12.5	0.93	56.6	14.5	11.7	17.2	1.30	56.9	9.5	18.4	15.2	1.32	56.5	9.2	19.1	15.3	1.30					
		Mean	51.5	11.4	22.5	14.9	1.06	53.9	17.0	13.7	15.6	1.17	55.9	18.9	13.6	11.6	1.27	52.4	9.7	25.1	13.0	1.12					
	T-1982 200 mg/kg	♀	13	52.3	17.4	13.8	16.5	1.10	50.0	15.9	14.0	20.1	1.00	51.6	11.9	12.6	23.9	1.06	55.6	10.6	14.8	19.0	1.25				
		14	53.7	14.4	21.3	10.6	1.16	48.6	16.2	16.2	18.9	0.95	49.5	10.5	18.9	21.1	0.98	51.6	12.0	16.1	20.3	1.06					
	Mean	53.0	15.9	17.6	13.6	1.13	49.3	16.1	15.1	19.5	0.98	50.6	11.2	15.8	22.5	1.02	53.6	11.3	15.5	19.7	1.16						
T-1982 400 mg/kg	♂	15	56.5	11.3	19.2	13.0	1.30	49.7	13.9	18.7	17.6	0.99	51.5	13.4	17.2	17.9	1.06	47.4	14.7	20.0	17.9	0.90					
		16	50.0	9.7	25.7	14.6	1.00	46.5	17.1	13.9	22.5	0.87	52.5	11.7	20.1	15.6	1.11	55.1	12.3	18.2	14.4	1.23					
		17	57.4	7.2	24.1	11.3	1.35	55.1	13.4	18.7	12.8	1.23	55.4	9.7	23.1	11.8	1.24	49.3	4.0	15.3	31.3	0.97	58.1	5.6	18.1	18.1	1.39
		Mean	54.6	9.4	23.0	13.0	1.22	50.4	14.8	17.1	17.6	1.03	53.1	11.6	20.1	15.1	1.14	50.6	10.3	17.8	21.2	1.03					
	♀	18	53.6	4.8	17.5	24.1	1.16	46.2	8.9	22.5	22.5	0.86	54.5	10.4	18.3	16.8	1.20	43.8	27.9	14.6	13.7	0.78					
		19	47.6	11.4	15.2	26.0	0.91	48.3	14.7	14.7	22.3	0.94	53.8	11.0	17.0	18.1	1.16	56.3	5.6	15.1	23.0	1.29					
		20	50.8	11.3	25.4	12.5	1.03	54.2	9.3	18.2	18.2	1.18	56.4	9.6	21.8	12.2	1.29	56.4	9.4	15.5	18.8	1.29	49.3	16.3	18.2	16.3	0.97
	Mean	50.7	9.2	19.4	20.9	1.03	49.6	11.0	18.5	21.0	0.99	54.9	10.3	19.0	15.7	1.22	52.7	14.3	15.1	18.5	1.12						

Fig. 3 Drug concentrations in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months



9) 臓器重量, 臓器重量/体重比

Table 12~Table 14 に示すように, 個体間にかなりのばらつきがみられた。胸腺重量, 重量/体重比の減少が, 投与各群および回復例で散発的にみられた。200mg/kg 投与群の1例 (No. 11♂) では, 甲状腺, 胸腺および精巣重量, 重量/体重比の減少を認めた。剖検時肉眼所見で, 肺と胸膜の癒着があり肺に灰白色結節のみられた100 mg/kg 投与群の1例 (No. 10♀) では肺の重量, 重量/体重比の増加と肝, 脾の重量/体重比の軽度増加がみられた。また回復試験の1例 (No. 20♀) の肝重量/体重比が, わずかに高い値を示した。

10) 組織学的検査

結果を Table 15 に示す。大腸粘膜に散在していた寄生性結節は, 大腸粘膜下組織の肉芽囊であり, その内腔には腸結節虫の虫体と necrotic debris を容れていた (Photo. 1)。

また, 胃の幽門部粘膜のポリープは, 粘膜筋板が挙上してできた有柄ポリープで, 粘膜筋板から上の粘膜層の

高さも若干高くなっていたが胃腺や粘膜上皮の構成には特に異常がみられなかった (Photo. 2)。このうちの1例 (No. 2) では, 粘膜筋板近くまで入り込んだ *Noctia nocti* と思われる寄生虫の虫体が観察され, 粘膜固有層と粘膜下組織には好酸球浸潤が高度に認められた。このことからみて, これら胃粘膜で観察されたポリープは, 多分寄生虫の刺激によって生じた反応性増殖であろうと思われた。No. 5♀の胃大弯漿膜側のポリープは古い肉芽組織で, 中央部には石灰沈着した線維がみられた。その周囲にはリンパ球, 組織球, 線維芽細胞などの浸潤があり, 寄生性古い病巣と思われた (Photo. 3)。

肉眼的にみられた他の異常所見も, そのほとんどが寄生虫刺激による変化であることが組織学的に確認または推定された。すなわち, 肺にみられた結節はすべて気管支肺炎の像を呈していたが, その炎症巣には例外なく好酸球が高度に浸潤しており, うち1例 (No. 10♀) では病巣内に肺ダニの虫卵がみられた (Photo. 4)。また, 肺と胸膜が癒着していた例ではその部位に炎症像があり, 炎症性癒着のあったことをうかがわせていた。200 mg/kg 投与群1例 (No. 13♀) の肝にみられた粟粒大白色結節は, 肝実質内の限局性の肉芽組織であり, 好酸球浸潤が著しかった。寄生虫は確認できなかったが, 寄生性の肉芽組織と思われるものであった (Photo. 5)。また, この例の脾表面からの突出部位には, 組織球の増生と好酸球の浸潤を特徴とした肉芽腫様の変化がみられた。その原因は明らかではないが, 薬剤投与によるものではなく, 多分寄生虫の刺激によるものであろうと思われた (Photo. 6), No. 20♀の左眼球水晶体は白濁していた。

他の組織学的に観察された変化としては, 肝の実質内限局性細胞浸潤が対照群も含めて各群に散発的にみられたほか, 対照群1例 (No. 4♀) の腎では集合管上皮の限局した壊死と壊死上皮の内腔への脱落が, 400 mg/kg 投与の1例 (No. 20♀) の腎では限局性の間質細胞浸潤がみられた。さらに, 臓器重量の減少をみた胸腺では皮質の萎縮があり, 同じく重量の減少していた精巣では, 性成熟以前のサルを使用したためと思われる精細管の未熟像が観察された。これらの変化はいずれも用量依存性がなく, 薬剤投与とは無関係に出現していた。

薬剤投与部位の筋肉には, 出血, 浮腫, 細胞浸潤, 筋線維の変性, 壊死, 線維化などの障害像がみられたが (Photo. 7), 100 mg/kg と 200 mg/kg 両投与群の注射局所の障害は対照群と同程度であり, 400 mg/kg 投与群の筋障害は対照群より若干強く現われていた。回復試

Table 12 Absolute organ weights in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

Sex	Monkey No.	Body weight (kg)	Organ weight (g)																	
			Brain	Sub-maxillary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Ovaries	Testis				
										Left	Right					Left	Right			
Control (saline)			♂	1	4.70	75	2.42	0.53	0.99	14.57	19.15	79	7.29	7.10	7.93	8.14	0.46		11.22	11.56
			♀	2	3.75	70	2.34	0.52	5.75	11.94	21.60	68	6.75	6.40	4.60	6.45	0.55		4.80	4.88
			Mean		4.23	73	2.38	0.53	3.37	13.26	20.38	74	7.02	6.75	6.27	7.30	0.51		8.01	8.22
T-1982 100 mg/kg			♂	7	5.17	70	2.66	0.46	1.00	16.51	28.55	94	9.05	8.46	6.79	10.65	0.79		17.83	18.75
			♀	8	3.24	61	2.20	0.54	3.69	10.50	13.61	60	6.30	6.29	5.05	6.30	0.50		6.00	6.15
			Mean		4.21	66	2.43	0.50	2.35	13.51	21.08	77	7.68	7.38	5.92	8.48	0.65		11.92	12.45
T-1982 200 mg/kg			♂	11	4.44	74	1.75	0.12	2.86	13.15	18.36	64	6.77	7.20	5.95	6.59	0.45		1.44	1.38
			♀	12	4.20	74	2.34	0.55	3.05	17.00	22.00	66	6.91	6.75	5.04	6.71	0.41		3.75	3.65
			Mean		4.32	74	2.05	0.34	2.96	15.08	20.18	65	6.84	6.98	5.50	6.65	0.43		2.60	2.52
T-1982 400 mg/kg			♂	15	3.35	66	1.54	0.65	3.70	17.70	16.60	74	7.70	7.65	10.85	6.35	0.60		3.20	2.02
			♀	16	3.65	65	2.07	0.52	2.04	13.00	17.85	78	6.87	6.97	10.20	6.80	0.50		5.17	5.41
			Mean		3.50	66	1.81	0.59	2.87	15.35	17.23	76	7.29	7.31	10.53	6.58	0.55		4.19	3.72
			♂	18	3.70	65	2.63	0.43	2.26	12.35	23.26	80	7.28	7.28	4.53	7.70	0.67			0.49
			♀	19	3.71	69	2.10	0.50	3.65	14.15	14.90	85	8.50	7.95	6.15	6.59	0.70			0.49
			Mean		3.71	67	2.37	0.47	2.96	13.25	19.08	83	7.89	7.62	5.34	7.15	0.69			0.49

Table 13 Relative organ weights in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

Sex	Monkey No.	Relative organ weight (%)																
		Brain	Sub-maxillary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Ovaries	Testis			
									Left	Right					Left	Right		
Control (saline)	♂	1.60	0.05	0.011	0.02	0.31	0.41	1.68	0.16	0.15	0.17	0.17	0.10			0.24	0.25	
	♀	1.87	0.06	0.014	0.15	0.32	0.58	1.81	0.18	0.17	0.12	0.17	0.015			0.13	0.13	
	Mean	1.74	0.06	0.013	0.09	0.32	0.50	1.75	0.17	0.16	0.15	0.17	0.013			0.19	0.19	
	♂	1.47	0.08	0.010	0.19	0.35	0.65	1.92	0.20	0.14	0.33	0.22	0.014	0.019				
	♀	1.93	0.05	0.019	0.12	0.38	0.49	2.07	0.22	0.22	0.23	0.16	0.014	0.012				
	Mean	1.70	0.07	0.015	0.16	0.37	0.57	2.00	0.21	0.18	0.28	0.19	0.014	0.016				
T-1982 100 mg/kg	♂	1.35	0.05	0.009	0.02	0.32	0.55	1.82	0.18	0.16	0.13	0.21	0.015			0.34	0.36	
	♀	1.88	0.07	0.017	0.11	0.32	0.42	1.85	0.19	0.19	0.16	0.19	0.015			0.19	0.19	
	Mean	1.62	0.06	0.013	0.07	0.32	0.49	1.84	0.19	0.18	0.15	0.20	0.015			0.27	0.28	
	♂	1.64	0.07	0.012	0.11	0.36	0.53	2.23	0.22	0.21	0.19	0.16	0.014	0.008				
	♀	2.12	0.09	0.009	0.15	0.43	1.03	2.70	0.26	0.26	0.40	0.22	0.025	0.020				
	Mean	1.88	0.08	0.011	0.13	0.40	0.78	2.47	0.24	0.24	0.30	0.19	0.020	0.013				
T-1982 200 mg/kg	♂	1.67	0.04	0.003	0.06	0.30	0.41	1.44	0.15	0.16	0.13	0.15	0.010			0.03	0.03	
	♀	1.76	0.06	0.013	0.07	0.40	0.52	1.57	0.16	0.16	0.12	0.16	0.010			0.09	0.09	
	Mean	1.72	0.05	0.008	0.07	0.35	0.47	1.51	0.16	0.16	0.13	0.16	0.010			0.06	0.06	
	♂	2.42	0.06	0.028	0.17	0.34	0.50	2.08	0.24	0.23	0.29	0.23	0.023	0.011				
	♀	1.89	0.05	0.020	0.05	0.41	0.40	2.11	0.19	0.19	0.14	0.12	0.013	0.024				
	Mean	2.16	0.06	0.024	0.11	0.38	0.45	2.10	0.22	0.21	0.22	0.18	0.018	0.018				
T-1982 400 mg/kg	♂	1.97	0.05	0.019	0.11	0.53	0.50	2.21	0.23	0.23	0.32	0.19	0.018			0.10	0.06	
	♀	1.78	0.06	0.014	0.06	0.36	0.49	2.14	0.19	0.19	0.28	0.19	0.014			0.14	0.15	
	Mean	1.88	0.06	0.017	0.09	0.45	0.50	2.18	0.21	0.21	0.30	0.19	0.016			0.12	0.11	
	♂	1.76	0.07	0.012	0.06	0.33	0.63	2.16	0.20	0.20	0.12	0.21	0.018	0.013				
	♀	1.86	0.06	0.013	0.10	0.38	0.40	2.29	0.23	0.21	0.17	0.18	0.019	0.013				
	Mean	1.81	0.07	0.013	0.08	0.36	0.52	2.23	0.22	0.21	0.15	0.20	0.019	0.013				

Table 14 Absolute and relative organ weights in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months (Recovery study)

Sex	Monkey No.	Body weight (kg)	Organ weight (g)														
			Brain	Sub-maxillary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Ovaries	Testis	
										Left	Right					Left	Right
♂	3	5.79	78	2.41	0.92	1.75	21.74	26.30	115	9.61	8.90	18.10	11.05	0.70		16.55	16.20
	6	2.91	63	2.39	0.26	4.69	11.90	14.19	55	6.87	6.04	4.12	5.21	0.58	0.40		
	Mean	4.35	71	2.39	0.59	3.22	16.82	20.25	85	8.24	7.47	11.11	8.13	0.64			
♀	17	4.01	57	2.14	0.37	2.72	15.98	18.27	76	6.67	7.83	5.03	5.63	0.66		8.26	8.50
	20	2.61	60	1.90	0.70	0.73	9.82	16.29	61	6.85	5.22	7.31	4.96	0.52	0.26		
	Mean	3.31	59	2.02	0.54	1.73	12.90	17.28	69	6.76	6.53	6.08	5.30	0.59			

Sex	Monkey No.	Relative organ weight (%)														
		Brain	Sub-maxillary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Ovaries	Testis	
									Left	Right					Left	Right
♂	3	1.35	0.04	0.016	0.03	0.38	0.45	1.99	0.17	0.15	0.31	0.19	0.012		0.29	0.28
	6	2.16	0.08	0.010	0.16	0.41	0.49	1.89	0.24	0.21	0.14	0.18	0.020	0.014		
	Mean	1.76	0.06	0.013	0.10	0.40	0.47	1.94	0.21	0.18	0.23	0.19	0.016			
♀	17	1.42	0.05	0.009	0.07	0.40	0.46	1.90	0.17	0.20	0.13	0.14	0.016		0.21	0.21
	20	2.30	0.07	0.027	0.03	0.38	0.62	2.34	0.26	0.20	0.27	0.19	0.020	0.010		
	Mean	1.86	0.06	0.018	0.05	0.39	0.54	2.12	0.22	0.20	0.20	0.17	0.018			

Table 15 Histological findings in crab-eating monkeys injected intramuscularly with T-1982 for 3 months

Exp. group	Control (saline)		T-1982 100 mg/kg		T-1982 200 mg/kg		T-1982 400 mg/kg		Recovery												
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	Control (saline)												
									♂	♀											
Sex	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Monkey No.																					
Liver : Focal cell infiltration in the parenchyma Focal granulation tissue in the parenchyma	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Lung : Focal pulmonary emphysema Focal inflammatory adhesion of the pleura Bronchopneumonia with infiltration of eosinophilic leucocytes	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Spleen : Granuloma (?)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Kidney : Focal necrosis and desquamation of the collecting tubular epithelium Focal inflammatory cell infiltration in the interstitial tissue of the cortex	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Stomach : Polypoid hyperplasia of the mucosa of the pylorus Scar of granulation tissue	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Large intestine : Parasitic granulation sac in the submucosa	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Thymus : Atrophy of the cortex with decrease of lymphocytes	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Testis : Immaturity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retroperitoneum : Parasitic granulation tissue	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Muscle of injected area : Hemorrhage Degeneration and necrosis Edema and infiltration Fibrosis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

There were no significant changes in other organs.



Photo. 1 The large intestine from a female crab-eating monkey injected intramuscularly with T-1982 at 400 mg/kg/day for 3 months(No. 19). A sac of granulation tissue contained two bodies of parasite and necrotic tissue is seen in the submucosa. $\times 40$ H.E. staining



Photo. 2 A part of polyp found in the pylorus of the stomach from a male control crab-eating monkey (No. 2). Parasite bodies are attached on the mucosa. Infiltration of eosinophilic leucocytes are seen in the submucosa. $\times 100$ H.E. staining



Photo. 3 A polyp protruded from the serosa of the stomach from a female control crab-eating monkey(No. 5). Calcification is occurred in the fibrous tissue of the polyp which is presumed to be a scar of parasitic granulation tissue. $\times 40$ H.E. staining

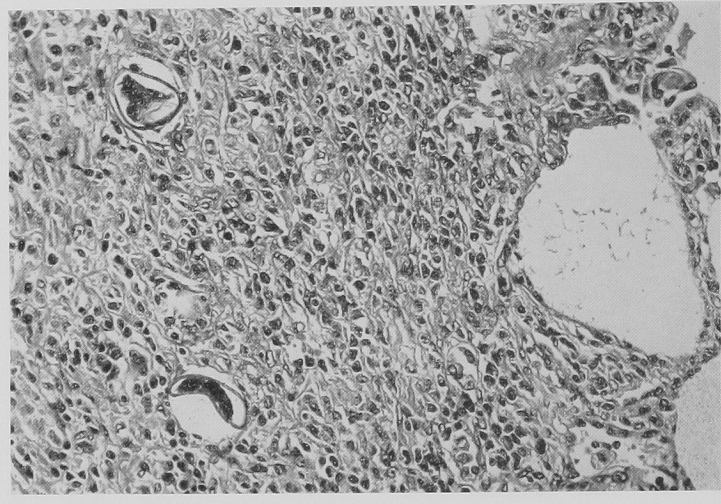


Photo. 4 The lung from a female crab-eating monkey given T-1982 intramuscularly at 100mg/kg/day (No. 10). Bronchopneumonia with infiltration of eosinophilic leucocytes and eggs of lung mite are seen. $\times 200$ H.E. staining

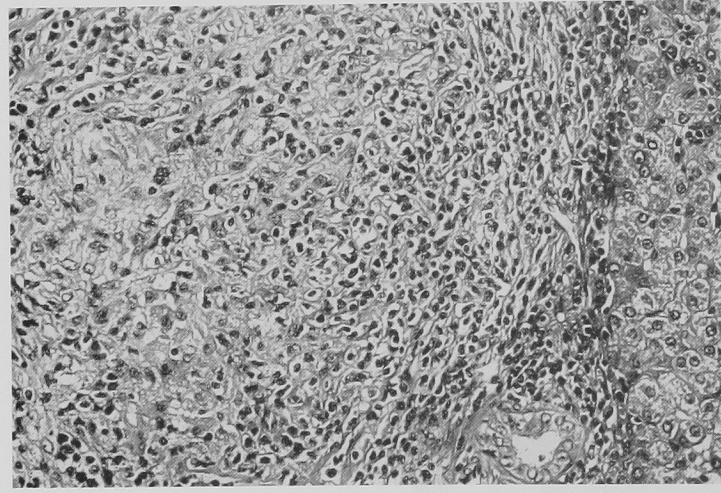


Photo. 5 The liver from a female crab-eating monkey given T-1982 intramuscularly at 200 mg/kg/day (No. 13). Granulation tissue is observed in the parenchyma. $\times 200$ H. E. staining

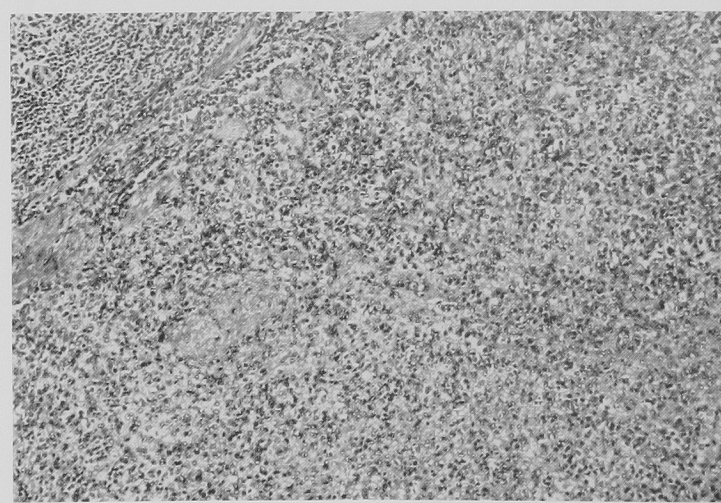


Photo. 6 The spleen from a female crab-eating monkey given T-1982 intramuscularly at 200 mg/kg/day (No. 13). Marked infiltration of histiocytes, eosinophils and lymphocytes, appearing granulomatous lesion, is seen. $\times 100$ H.E. staining

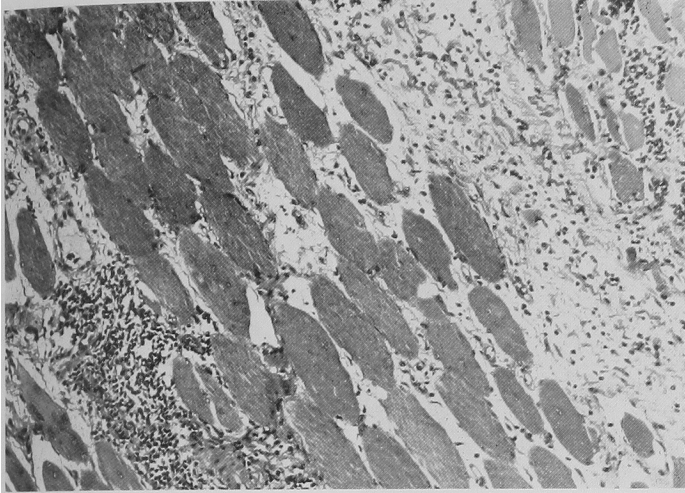


Photo. 7 The muscle of injected area from a female crab-eating monkey given T-1982 intramuscularly at 400 mg/kg/day for 3 months (No. 19). Marked hemorrhage, inflammatory cell infiltration and degenerative changes of muscle fibers are observed. $\times 100$ H. E. staining

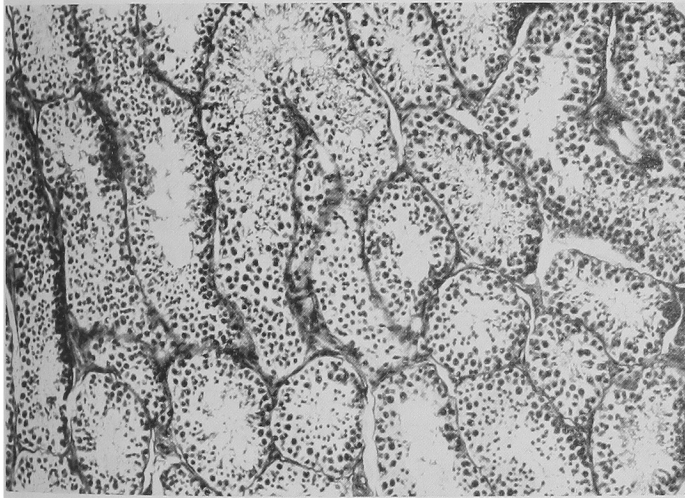


Photo. 8 The testis from a male crab-eating monkey given T-1982 intramuscularly at 400 mg/kg/day for 3 months (No. 16). No significant changes are observed. $\times 80$ H. E. staining

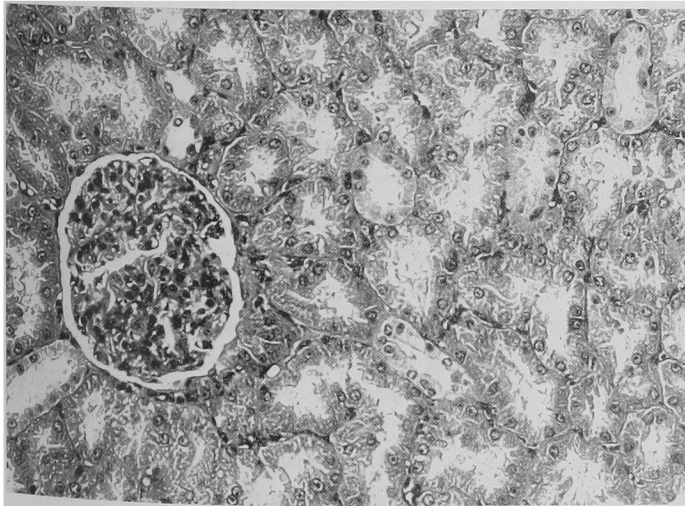


Photo. 9 The kidney from a female crab-eating monkey given T-1982 intramuscularly at 400 mg/kg/day for 3 months (No. 18). No significant changes are observed. $\times 200$ H. E. staining

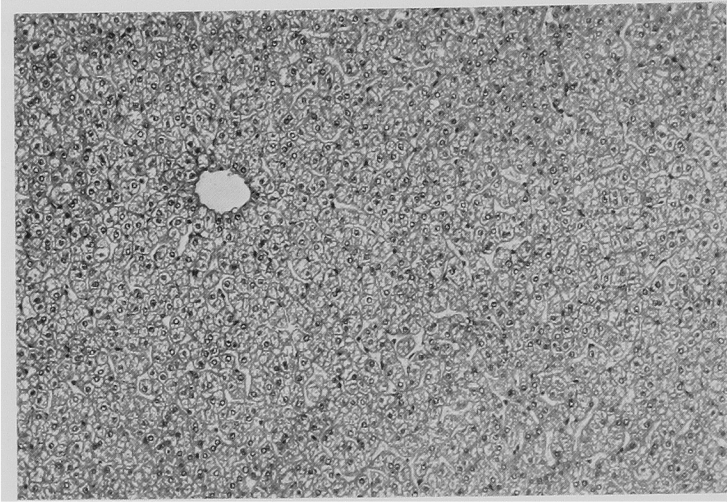


Photo. 10 The liver from a female crab-eating monkey given T-1982 intramuscularly at 400 mg/kg/day for 3 months (No. 19). No significant changes are observed. $\times 100$ H. E. staining

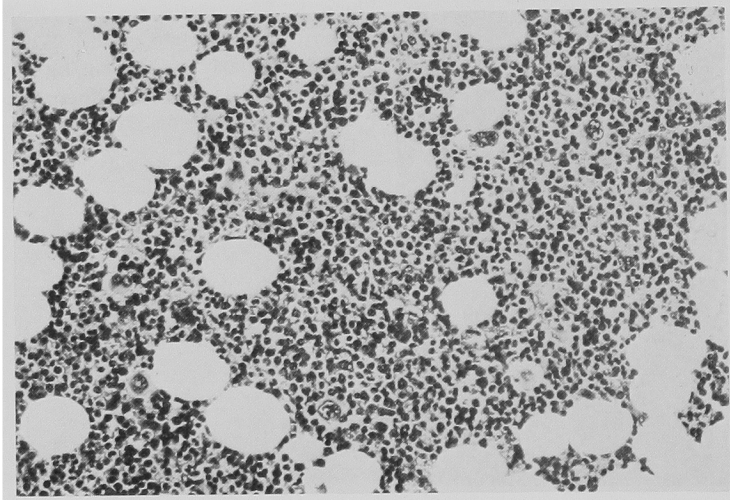


Photo. 11 The bone marrow from a female crab-eating monkey given T-1982 intramuscularly at 400 mg/kg/day for 3 months (No. 19). No significant changes are observed. $\times 200$ H. E. staining

験では、対照群1例(No. 6♀)にのみ屠殺時の麻醉薬注射による新鮮な出血を認めただけであった。

他の動物の諸臓器には組織学的異常を認めなかった(Photo. 8~11)。

III. 総括と考察

T-1982 のカニクイザルに対する亜急性毒性試験と回復試験を20頭のサルを使用し、100, 200, 400 mg/kg/day の3カ月間筋肉内投与で検討した。

全例が3カ月間投与に耐え、死亡例はなかった。400 mg/kg 投与群の一部のサルに注射直後の疼痛反応が観察された。3カ月間連続注射後の注射部位筋肉をみると、肉眼的には400 mg/kg 投与群の4例中2例に限局した暗赤色または灰白色の変色部位を認め、組織学的にも全例に軽度から高度の出血、筋壊死、細胞浸潤、線維

化などの注射部位の筋障害が認められた。200, 100 mg/kg 両投与群においても若干の筋障害がみられたが、その強さは生理食塩水投与対照群とほぼ同程度であった。しかし、回復試験例の投与部位筋肉には異常を認めなかった。

T-1982 の投与期間中、ほぼ投与量に比例した軟便の排泄が断続的に観察されたが、体重や摂餌量には影響を与えておらず、また休薬により正常便に回復した。これらの動物の消化管には組織学的異常がなかった。ただ、400 mg/kg 投与回復試験の1例だけは休薬後約1週間にわたって下痢をし、体重と摂餌量が一過性の減少を示したが、以後正常便に復し体重や摂餌量も回復に向かった。この例では剖検所見で腹壁ヘルニアが認められた。

尿検査、血液検査の結果には、薬剤投与に起因すると

思われる異常がなかった。血液化学検査では、血清のセルロースアセテート膜電気泳動による蛋白分画で、陽極側に易動度の速いアルブミン分画の出現が、投与量に比例して認められた。しかし、A/Gをはじめ他の血液化学検査の結果には、薬剤投与に起因すると思われる異常がなかった。回復試験では、アルブミン分画の異常はほとんど回復していた。

T-1982の血中濃度推移を400, 100 mg/kgの両投与群で検討したところ、検体の吸収速度定数が大きくなる傾向がみられたが排泄速度定数、分布容積および半減期には統計的な差はなかった。

剖検所見や組織学的検査では、寄生虫感染による変化や寄生虫感染が疑われる変化が種々観察されたが、薬剤投与に起因すると思われる変化は前述の注射部位の筋障害以外には認められなかった。

T-1982投与による軟便の出現は、ラット3カ月間皮下投与と亜急性毒性試験やビーグル犬3カ月間静脈内投与と亜急性毒性試験⁴⁾では観察されておらず、カニクイザルに固有の変化であった。軟便出現の原因は明らかではないが、胆汁中から腸管に排泄されたT-1982が腸内細菌叢になんらかの変化を与えたために生じた可能性がある。しかし、他の抗生物質Cefoperazone⁴⁾, 6059-S⁵⁾などのサル毒性試験でも軟便や下痢の報告があることからみて、T-1982に特異的な反応ではない。

血清アルブミンの陽極側への易動度の増加は、T-1982のラット²⁾やイヌに対する連続投与試験でも出現していたが、サルと同様可逆的な変化であった。この現象は、ヒトにPenicillin系あるいはCephalosporin系抗生物質を投与した場合にも一過性に生じることが知られており⁶⁾、薬剤によって血清蛋白が修飾され、陰性荷電が増加するために起きると推定されているものと同様の変化と思われる。

以上の結果から、本試験における最大無作用量をみた場合、軟便や血清アルブミンの易動度増加などの変化までを含めると、その最大無作用量は100 mg/kg/day以下になる。しかし、軟便の出現や血清アルブミン分画の

変化はなんらの臓器障害をも伴わず、しかも休薬によりすみやかに回復する変化であった。このことから、さらになんらかの組織学的障害を伴う最大量を最大安全量と規定してみた場合、本試験における最大安全量は、明らかな注射部位筋肉の障害を引き起こさなかった最大量である200 mg/kg/dayとするのが妥当であろうと思われる。

本試験の遂行にあたり、組織標本の診断とご校閲を賜った金沢大学医学部病理学第2講座、太田五六教授に深甚なる感謝の意を表します。また、血中濃度の測定とその薬動学的解析にご協力いただいた当研究所中島良文、渡辺泰雄、荒木春美の各氏に感謝致します。

文 献

- 1) 正谷博之, 中村昌三, 河村泰仁, 永井章夫, 長沢峰子, 高木淑子, 和田直子, 米田豊昭, 高井 明: T-1982の毒性試験(第1報)マウス, ラットおよびイヌでの急性毒性試験. *Chemotherapy* 30(S-3): 232~241, 1982
- 2) 岩崎信一, 柴田哲夫, 佐藤 盛, 中川重仁, 米田豊昭, 高井 明: T-1982の毒性試験(第2報)ラット3カ月間皮下投与と亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 30(S-3): 242~261, 1982
- 3) 米田豊昭, 河村泰仁, 柴田哲夫, 佐藤 盛, 永井章夫, 中川重仁, 高井 明: T-1982の毒性試験(第3報)ビーグル犬3カ月間静脈内投与と亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 30(S-3): 262~292, 1982
- 4) 米田豊昭, 正谷博之, 河村泰仁, 永井章夫, 柴田哲夫, 佐藤 盛, 岩崎信一, 滝本陽子, 長沢峰子, 高井 明: Cefoperazone (T-1551)の毒性試験(第4報)カニクイザル1カ月間筋肉内投与と亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 28(S-6): 252~267, 1980
- 5) 村岡義博, 矢原 功, 吉崎敏夫, 原田喜男: 6059-Sの赤毛ザルにおける亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 28(S-7): 1072~1088, 1980
- 6) ARVAN, D. A.; B. S. BLUMBERG & L. MELARTIN: Transient "bisalbuminemia" induced by drugs. *Clin. Chim. Acta* 22: 211~218, 1968
- 7) 橋本寿美子: セルロースアセテート膜電気泳動法. *Medical Technology* 7 (13): 1161~1168, 1979

TOXICITY TESTS OF T-1982 (IV)

Subacute toxicity test in crab-eating
monkeys with the intramuscular
administration for three months

YASUHITO KAWAMURA, AKIO NAGAI, TETSUO SHIBATA,
SHIGERU SATO, SHIGEHITO NAKAGAWA, JUNKO INABA,
TOYOAKI YONEDA and AKIRA TAKAI
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

Twenty crab-eating monkeys (10 males, 10 females) divided into three T-1982 groups at dose levels of 400, 200 and 100 mg/kg/day and a saline control group were injected intramuscularly once a day, 7 days a week, for 3 months. Recovery study was performed in a T-1982 group at a dose level of 400 mg/kg/day and a control group (in each group, 1 male and 1 female monkeys) for 1 month after the termination of T-1982 treatment.

The following results were obtained.

1) There were no mortality and significantly toxic changes in growth curves, urinalysis, hematology and clinical chemistry.

2) Soft stool, which was dose-related, was observed intermittently in all monkeys receiving T-1982 throughout the entire 3 months period.

3) In cellulose acetate electrophoresis of serum, fast-moving albumin component was observed in all monkeys receiving T-1982. This change was dose-related and reversible in the recovery period.

4) In histological observation, there was no significant change except the muscular damage of injected site. This damage indicated the inflammatory reactions (necrosis, hemorrhage, edema, cell infiltration and fibrosis) and especially in monkeys receiving 400 mg/kg/day of T-1982, the severest injury was recognized.

5) Based upon the above results, the maximum safety dose level of T-1982 in monkeys was estimated to be 200 mg/kg/day.