

## Aminosidine (注射用 Paromomycin) に関する薬理学的研究

荒谷春恵・山中康光・大西黎子・河野静子

橋本孝夫・広実利夫

広島大学医学部薬理学教室

(主任：中塚正行教授)

## I. はじめに

1959年 Farmitalia 研究所の CONEVAZZI と SCOTT<sup>1)</sup>により発明された Aminosidine は *Streptomyces chrestomyceticus* が生産する水に可溶の寡糖体抗生物質である。

Aminosidine は広領域の細菌や原虫類にも強い抗菌作用を示し、臨床的には筋注または経口投与により広範囲の感染症に應用される。

その薬理作用について ARCAMONE<sup>2)</sup> や DAIKOS<sup>3)</sup> により LD<sub>50</sub> はマウスでは 106 mg/kg (静注), 1,062 mg/kg (皮注), 17,800 mg/kg (経口) およびラットでは 121.01 mg/kg (皮注) であり、麻酔ネコおよびイヌの血圧を下降させるなどの 2, 3 の報告があるのに過ぎない現状である。

わたくしどもは Aminosidine 入手の機会を得たので、その薬理作用について急性毒性および一般薬理作用を検討し、以下に述べる成績を得た。

## II. 実験材料ならびに実験方法

a) 供試動物：体重 20 g 前後の健常雄性 dd 系マウス、体重 150 g 前後の gamma (実験期間 6~9 月)、体重 250 g 前後の健常雄性 Wister 系ラットおよび 2 kg 前後の健常ウサギを使用した。

b) 供試薬物：Aminosidine sulfate (注射用 Paromomycin-協和醱酵) (AMD), Imidazoline (Im) (山之内製薬) および Urethane (和光純薬) をそれぞれ要に臨んで栄養液に溶解して実験に供した。

c) 急性毒性についての実験は、マウス 1 群 10 匹とし、薬物を皮下、腹腔内および脳内に注射し、その際一般症状 (運動性、体位、呼吸、血管、眼など) および死亡時間などを観察した。その際の死亡率 (48 時間) より BEHRENS の方法に準拠して LD<sub>0</sub>, LD<sub>50</sub> および LD<sub>100</sub> を算出した。

d) 心臓についての実験は摘出 gamma 心臓では塩谷三法、および摘出ウサギ心房標本では常法によりその自動運動を煤紙上に描記させた。つぎにウサギ心電図は常法に従い、主として II 誘導を紙上に描記させた。その際ウサギは背位に固定し、十分安静となつた後に実験を開始した。薬物は耳静脈より注射し、直後から 1 分後までの心電図を適用前のそれと比較した。

e) 摘出ウサギ腸管についての実験は、ウサギを放血致死させ廻盲部付近の小腸片を摘出し、腸内容を Tyrode 液で洗浄後、氷室に保存したのものについて、要に臨みその小腸片を MAGNUS 法によりその自動運動を煤紙上に描記させた。

f) 摘出ウサギ耳殻血管灌流についての実験は、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留意し 0.5 ml を注入し、薬物濃度は注入時のそれに表示した。

g) ウサギ皮膚血管透過性についての実験は Soudi の方法にしたがい、前日エパークリームで除毛しておいたウサギ腹部に薬物 0.1 ml ずつ皮内注射し、直径 7~10 mm の丘疹を作り、その直後に耳静脈より 1% trypan-blue A を 4 ml/kg 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主に観察した。

h) ウサギ呼吸、血圧についての実験は常法にしたがい、urethane 1.2 g/kg を背部皮下に注射し、約 30 分後より実験を開始した。薬物は耳静脈より全量 2 ml 以内とし徐々に注射した。

i) ウサギ大槽内注射は久下の方法にしたがつて行ない、その際の運動性、眼球、呼吸および血圧の消長を観察した。

j) ウサギ眼圧は 4% xylocaine 麻酔下に測定し、左眼を対照群として右眼に 10~1,000 mcg を 1 日 1 回 7 日間点眼した。

## III. 実験成績

## 1. 急性毒性

AMD のマウスおよびラットに対する急性毒性を皮下、腹腔内および脳内注射の場合の死亡率および症状について検討した。

a) マウスの場合

## i) 死亡率

皮下注射の場合、0.25 g/kg 適用群では全例生存したが、0.5 g/kg 適用群では 8.3%、0.75 g/kg 適用群では 40% および 1.0 g/kg 適用群では 81.8% ならびに 1.5 g/kg およびそれ以上の量適用群では全例死亡した。

したがって、その際の LD<sub>50</sub> は 790 mg/kg、LD<sub>0</sub> は

470 mg/kg および LD<sub>100</sub> は 1,260 mg/kg であった。

腹腔内注射の場合、0.5 g/kg およびそれ以下の量適用群では全例生存したが、0.75 g/kg 適用群では 50% および 1 g/kg 適用群では 88.9% ならびに 1.5 g/kg 適用群では全例死亡した。

したがって、その際の LD<sub>50</sub> は 750 mg/kg, LD<sub>0</sub> は 530 mg/kg および LD<sub>100</sub> は 1,110 mg/kg であった。

つぎに脳内注射の場合、0.05 mg/kg 適用群では全例生存するが、0.5 mg/kg 適用群では 5.9%, 5 mg/kg 適用群では 12.5%, 12.5 mg/kg 適用群では 23.1%, 25 mg/kg 適用群では 58.3% および 37.5 mg/kg 適用群では 63.6% であった。

したがって、その際の LD<sub>50</sub> は 22.3 mg/kg, LD<sub>0</sub> 7.6 mg/kg および LD<sub>100</sub> は 57.7 mg/kg であった。

## ii 症状

皮下注射群では、0.25 g/kg 適用の場合、自発運動性の亢進 (2 分)、不穏状態 (3 分)、眼球突出 (10 分) などを示した少数例もあるが、大多数のものではみとむべき症状を示さなかつた。0.5 g/kg 適用の場合、自発運動性の亢進 (5~70 分) および低下 (3~14 分)、被刺激性の増大および立毛 (2 分)、立ち上り運動 (9 分)、振せん (29 分)、間代性痙攣 (20 分)、横転~腹ばい状態 (26~27 分) を示す少数例があり、間代性痙攣を起こしたマウスでは 1 時間後に死亡した。0.75 g/kg 適用の場合、自発運動性の亢進 (2~21 分) および低下 (4~25 分)、眼球突出 (5~25 分)、立ち上り運動 (3 分)、間代性痙攣 (17~25 分) ならびに腹ばい状態 (35 分) を示し、間代性痙攣や腹ばい状態を呈したマウスでは 25~58 分後に死亡した。1 g/kg 適用の場合、自発運動性亢進 (7 分) または低下 (7~10 分)、眼球突出 (12~34 分)、間代性痙攣 (15~50 分)、振せん (47 分)、横転 (14~20 分)、および腹ばい状態 (7~24 分) を示し大多数のマウスは 19~30 分後に死亡した。1.5 g/kg 適用の場合、自発運動性低下 (3~4 分)、眼球突出 (9 分)、間代性痙攣 (14 分) および横転 (18 分) を示し、全例死亡 (10~19 分) した。2 g/kg 適用の場合、上記と同様の経過を示した後全例死亡 (12~14 分) した。死亡例においては呼吸停止が心臓停止よりも早くみられた。

このように AMD 皮下注射の場合、自発運動性の亢進、低下、眼球突出、振せん、間代性痙攣および横転などの症状を呈し、その度は AMD 量の増加にしたがい著明となり、また死亡率は大となり、死亡時間は短くなった。

腹腔内注射群では、0.25 g/kg 適用の場合、自発運動性の低下 (19 分) を示す少数例を除きみとむべき症状

を示さなかつた。0.5 g/kg 適用の場合、自発運動性の低下 (7 分)、立ち上り運動 (11 分)、眼球突出 (13 分)、跳躍運動 (66 分) および振せん (30 分) を示したが、外的刺激にはよく反応した。その後漸次回復し全例生存した。0.75 g/kg 適用の場合、自発運動性の亢進 (2~5 分) または低下 (10 分)、立毛 (10 分)、眼球突出 (8~21 分)、横転 (7~9 分)、腹ばい状態 (5~15 分) および間代性痙攣 (8 分) を起こしたが外的刺激にはよく反応した。その後、漸次回復したが、一部のものは死亡 (3~12 分) した。1 g/kg 適用の場合、自発運動性の低下 (直後~3 分)、眼球突出 (5~6 分)、間代性痙攣 (4~19 分)、横転 (4~30 分) および腹ばい状態 (3~19 分) の症状を示した後、大部分のマウスは死亡 (5~34 分) した。死亡例においては呼吸停止が心臓停止よりも早くみられた。

このように AMD は腹腔内注射の場合、自発運動性の低下、眼球突出、振せん、間代性痙攣および横転などの症状を呈し、その度は AMD 量の増加にしたがい著明となり、死亡率も大となつた。

脳内注射群では、0.05 mg/kg 適用の場合、自発運動性の亢進 (12 分) または低下 (1 分)、立毛 (3 分) および腹ばい状態を示した後漸次回復した。一部の少数マウスは 3 時間後に死亡した。0.5 mg/kg 適用の場合、自発運動性の低下 (1 分) または亢進 (4~5 分) ならびに間代性痙攣および横転 (8 分) を示したが外的刺激にはよく反応し、その後漸次回復した。一部少数のマウスでは死亡 (12 時間) した。5 mg/kg 適用の場合、自発運動性の低下 (20 秒~20 分) または亢進 (30 分)、眼球突出 (17~30 分)、立毛 (45 秒~2 分)、横転 (2 分) および腹ばい状態 (30 秒~11 分) を示した後漸次回復したが、外的刺激にはよく反応し、その内 1 部のマウスは死亡 (24 時間) した。12.5 mg/kg 適用の場合、自発運動性の低下 (20 秒~3 分)、立毛 (直後~44 分)、眼球突出 (13~30 分)、間代性痙攣 (3.5~13 分) および腹ばい状態 (30 秒~21 分) を示した後は、一部のものは漸次回復したが、一部のものは死亡 (33 分~24 時間) した。25 mg/kg 適用の場合、自発運動性の低下 (直後)、眼球突出 (12 分)、立毛 (直後~7 分)、間代性痙攣 (2~4 分)、横転 (3~13 分) および腹ばい状態 (30 秒~30 分) を示した後、大多数のものは死亡 (1.5~24 時間) した。37.5 mg/kg 適用の場合、自発運動性の低下 (直後~1 分)、眼球突出 (2~18 分)、立毛 (直後~1 分) および間代性痙攣 (5~10 分) を示した後、大多数のものは死亡 (1~24 時間) した。死亡例においては呼吸停止が心臓停止よりも早くみられた。

このように、AMD を脳内注射の場合、自発運動性の

低下, 眼球突出, 立毛, 間代性痙攣, 横転および腹ばい状態となるが, LD<sub>50</sub> は末梢適用 (皮下および腹腔内注射) の場合の 1/35 であり, 症状では自発運動性の低下, 眼球突出, 立毛, 間代性痙攣, 横転および腹ばい状態となるが, 大略末梢適用の場合と同一傾向であつた。

b) ラットの 場合

i 死亡率

皮下注射の場合, 0.5 g/kg およびそれ以下の量適用群では全例生存したが, 0.75 g/kg 適用群では 25%, 1 g/kg 適用群では 75% および 2 g/kg 適用群では全例死亡した。

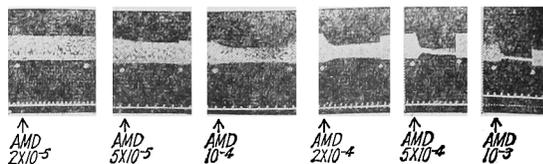
したがつて, その際の LD<sub>50</sub> 870 mg/kg, LD<sub>0</sub> は 650 mg/kg および LD<sub>100</sub> は 1,180 mg/kg であつた。

ii 症状

皮下注射群では 0.05 g/kg 適用の場合, 自発運動性の亢進 (直後) および低下 (30 分), 立ち上り運動 (45 秒), 洗顔 (3 分) およびあくび様の開口 (2~3 時間) をしめした後, 漸次減弱し, ほぼ 4~6 時間で回復した。0.1 g/kg 適用の場合, 自発運動性の亢進 (直後) および低下 (5 分), 洗顔 (3 分) ならびに眼瞼下垂 (13 分) を示した後, 漸次症状が緩解し, 5~6 時間後には回復した。0.25 g/kg 適用の場合, 自発運動性の亢進 (直後), 立ち上り運動 (1 分), 洗顔 (3 分), あくび様の開口 (21 分) および眼瞼下垂 (24 分) を示した後, 漸次症状は緩解し 5~6 時間後には回復した。0.5 g/kg 適用の場合, 自発運動性の亢進 (直後) および低下 (2 分), 立ち上り運動 (直後), 洗顔 (3 分), あくび様の開口 (10 分), 主として頭部の振せん (11 分) を示した後腹位となり, 眼瞼下垂 (20~70 分) を示した後, 漸次症状が緩解し, 6 時間後には回復した。0.75 g/kg 適用の場合, 自発運動性の亢進 (直後) および低下 (3~6 分), 立ち上り運動 (1~7 分), あくび様の開口 (2~3 分), 洗顔 (1~8 分), 横転 (5 分) または腹ばい状態 (15~27 分), 眼球突出 (5 分), 眼瞼下垂 (13 分), 四肢の麻痺 (34 分) を示し, その間に主として頭部の振せん (5~17 分) を示し大多数のものはほぼ 12 時間後に回復した。

一部のラットでは 3 時間後に死亡した。1 g/kg 適用の場合, 自発運動性の亢進 (直後) および低下 (2~13 分), 立ち上り運動 (直後~3 分), 洗顔 (1~3 分), 眼球突出 (5 分), 眼瞼下垂 (13 分), 腹ばい状態 (15 分), 横転 (10~45 分), 四肢麻痺 (34 分) および主として頭部の振せん (17 分) ならびに間代性痙攣 (23~39 分) を示し, 間代性痙攣を示したものは 36~47 分後に全例死亡した。2 g/kg 適用の場合, 自発運動性の亢進 (直後) および低下 (2~6 分), 立ち上り運動 (3

Fig. 1 Effect of aminosidine on the excised heart of toad.



分), 眼球突出 (直後~4 分), 眼瞼下垂 (9 分), 主として頭部の振せん (5~8 分), 間代性痙攣 (25~28 分) および横転 (30~32 分) を示し全例死亡 (34~36 分) した。

このように AMD をラットに皮下注射の場合, LD<sub>50</sub> および症状はマウスとはほぼ同一傾向であつた。

2. 心臓に対する作用

AMD の心臓に対する作用を摘出ガマ心臓摘出モルモット心房およびウサギ心電図について検討した。

a) 摘出ガマ心臓に対する作用

AMD 10<sup>-6</sup>~10<sup>-3</sup> g/ml Ringer 液適用時の摘出ガマ心臓の自動運動 (振幅ならびに搏動数) は図 1 に示すように, 2×10<sup>-5</sup> g/ml およびそれ以下の量適用例ではほとんど変化はなかつた。

5×10<sup>-5</sup>~10<sup>-3</sup> g/ml 適用例では振幅は減少し, その度は適用量にほぼ比例していた。一方, 搏動数は 10<sup>-6</sup>~2×10<sup>-4</sup> g/ml 適用例では変化はないが, 5×10<sup>-4</sup>~10<sup>-3</sup> g/ml 適用例では減少した。以上のような作用は Ringer 液を再灌流すると速やかに回復した。

b) 摘出モルモット心房標本に対する作用

AMD 10<sup>-7</sup>~10<sup>-2</sup> g/ml Ringer-Locke 液適用時の摘出モルモット心房の自動運動 (振幅ならびに搏動数) は図

Fig. 2 Effect of aminosidine on the excised atrium of guinea pig.

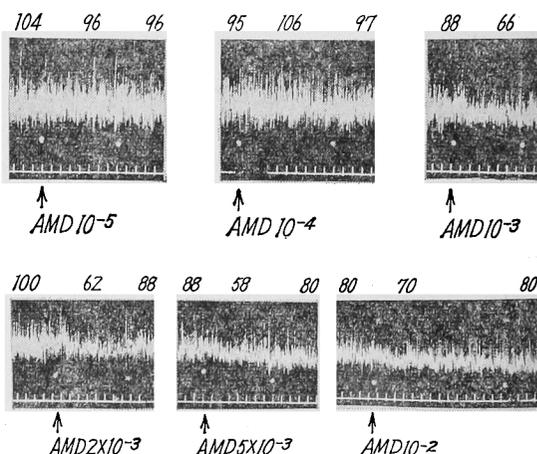
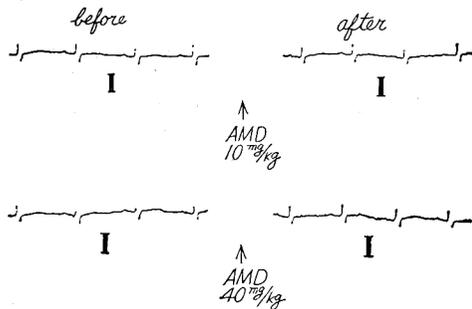


Fig. 3 E.C.G. of the rabbit applied aminosidine.



2に示すように、 $10^{-4}$  g/ml およびそれ以下の量適用例では振幅ならびに搏動数に変化はなかつた。 $10^{-3}$ ~ $10^{-2}$  g/ml 適用例では振幅および搏動数は減少した。このような作用は Ringer-Locke 液で洗滌すると速かに回復した。

c) ウサギ心電図に対する作用

AMD 0.1~40 mg/kg を耳静脈より適用時の無麻酔ウサギの心電図の消長は図3および表1に示すように、0.1~5 mg/kg 適用群でも各棘波の性状、波型およびR-R、P-QならびにS-T間隔にはほとんど影響はみられなかつた。一方、 $10^{-4}$ ~ $40$  mg/kg 適用群ではR-R間隔はやや短縮およびS-T間隔の延長の傾向を示したが、時間の経過とともに回復した。

以上のようにAMDは摘出心臓に対してはその自動運動を抑制するが、心電図ではS-T間隔の延長を示したが、R-R間隔が短縮し、頻脈傾向がみられた。

3. 摘出腸管に対する作用

AMD  $10^{-7}$ ~ $5 \times 10^{-3}$  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)は図4,5に示すように、 $10^{-5}$  g/ml およびそれ以下の量適用例では自動運動に変化はなかつた。 $10^{-4}$ ~ $5 \times 10^{-3}$  g/ml 適用例では振幅の減少および筋緊張の下降がみられ、その度は

Table 1 E.C.G. of the rabbit applied aminosidine (sec.)

dose (mg/kg)	R-R interval		P-Q interval		S-T interval	
	before	after	before	after	before	after
0.2	0.3033	0.3133	0.0767	0.0733	0.1	0.1
0.4	0.3033	0.3033	0.0633	0.0733	0.1	0.1033
1.0	0.2818	0.2722	0.0745	0.0904	0.0766	0.0656
2.0	0.255	0.2560	0.0597	0.0525	0.0767	0.0933
4.0	0.2679	0.2675	0.0681	0.0647	0.0719	0.0839
6.0	0.1952	0.1933	0.035	0.035	0.0683	0.125
10.0	0.310	0.2685	0.065	0.0517	0.07	0.0717
20.0	0.29	0.2807	0.065	0.058	0.0717	0.0817
40.0	0.3267	0.2867	0.0542	0.0517	0.0859	0.0683

Fig. 4 Effect of aminosidine on the excised intestine of rabbit.

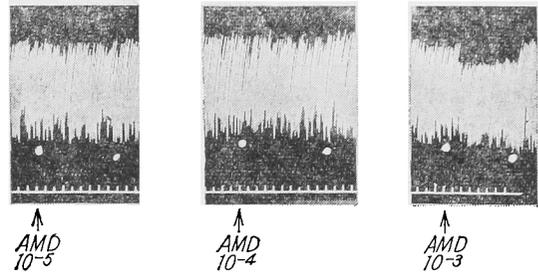
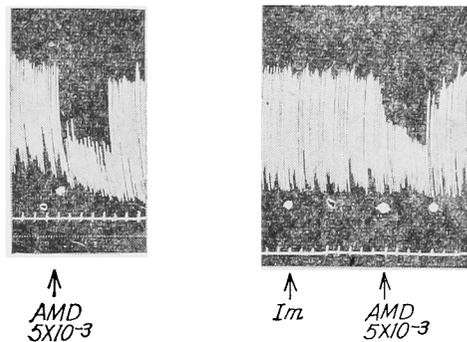


Fig. 5 Effect of aminosidine on the excised intestine of rabbit (pretreated with imidazole)



ほぼ適用量に比例していた。また Im  $10^{-4}$  g/ml 前処置におけるAMD  $5 \times 10^{-3}$  g/ml 適用例では筋緊張は明らかに下降し、AMD単独例に比べ、ほとんど変化はみられなかつた。

このようなAMDの腸管運動抑制作用はTyrode液で洗滌すると速やかに回復した。

以上のようにAMDは摘出腸管に対して $10^{-5}$  g/ml およびそれ以下ではほとんど影響はないが、 $10^{-4}$  g/ml およびそれ以上の量では筋緊張の下降および振幅の減少がみられたが、このような作用はImによつて拮抗されにくかつた。

4. 血管に対する作用

ウサギ耳殻血管灌流量およびウサギ皮膚血管透過性を中心にAMDの血管に対する作用を検討した。

a) ウサギ耳殻血管灌流量に対する作用

AMD  $10^{-6}$ ~ $10^{-2}$  g/ml Locke 液適用時の灌流量は図6に示すように適用前—37滴/分に対し $10^{-6}$ ~ $10^{-3}$  g/ml 適用例—37滴/分であり変化はなかつたが、 $10^{-2}$  g/ml 適用例—40滴/分で灌流量は軽度ながら増加した。このような作用は時間の経過とともに回復し

Fig. 6 Effect of aminosidine on the perfusion of rabbit ear vessels

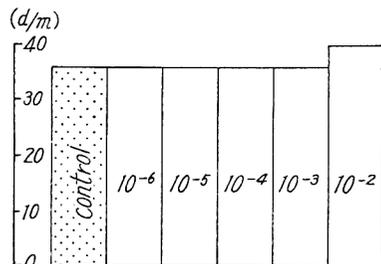
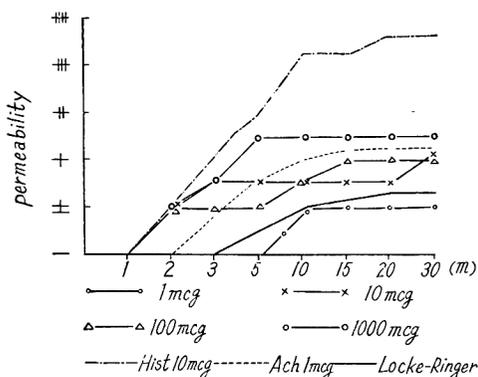


Fig. 7 Effect of aminosidine on the permeability of cutaneous vessels of rabbit.



た。

b) ウサギ皮膚血管透過性に対する作用

AMD 1~1,000 mcg Locke 液適用時の色素透過度は図7に示すように、Locke 液単独の場合、色素透過開始時間は5分および30分今後の色素透過度は(±~+)であるのに対し、色素透過開始時間は1 mcg 10分、10~1,000 mcg 2分および30分後の色素透過度は10~100 mcg (+) および1,000 mcg (+~#) であり、透過開始時間は早くなり、透過度も増大した。このような作用は同時に行なつた acetylcholine (1 mcg) よりも histamine (10 mcg) にやや類似していた。

以上のように AMD は血管に対し、灌流量をやや増加 ( $10^{-2}$  g/ml) し、色素透過度は10 mcg およびそれ以上の濃度では亢まつた。

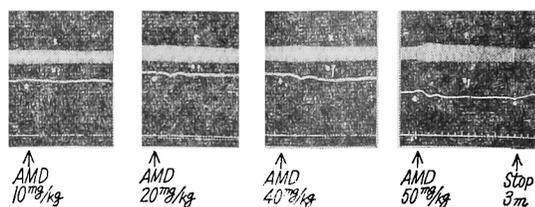
5) ウサギ血圧および呼吸に対する作用

AMD を urethane 麻酔ウサギに耳静脈適用および無麻酔ウサギに大槽内適用時の血圧、呼吸および運動性その他一般的症状を検討した。

a) 耳静脈適用の場合

AMD 0.1~50 mcg/kg 適用時の血圧の消長は図8に示すように、10 mg/kg およびそれ以下の量適用群ではほとんど変化はみられないが、20 mg/kg 適用群 -4.0

Fig. 8 Effect of aminosidine on the blood pressure and respiration of rabbit.



mmHg, 40 mg/kg 適用群 -8.0 mmHg および 50 mg/kg 適用群 -6.0 mmHg と下降し、このような血圧下降はそれぞれ 24 秒、84 秒および 90 秒後に回復した。その際の呼吸の消長は 10 mg/kg およびそれ以下の量適用群ではほとんど変化はみられないが、20 mg/kg およびそれ以上の量適用群では一過性の促進を示した。また運動性やその他の一般症状にはみとむべき変化はなかつた。

b) 大槽内適用の場合

AMD 0.1~10 mg/kg 適用時の血圧などは図9に示すように、呼吸は 5 mg/kg およびそれ以下の量適用群では一過性の呼吸促進を示す場合もあるが、血圧には変化はなかつた。10 mg/kg 適用群では適用直後より呼吸の促進がみられ、血圧は一過性に低下の後上昇し、約4分後には 15.0 mmHg 上昇し、その後漸次下降して約12分後にはほぼ回復した。その際2.5分後には全身振せん(とくに頭部よりはじまる)および垂直方向の眼球振とうがみられたが、その後約3分ではほぼ回復した。

Fig. 9 Effect of aminosidine on the blood pressure and respiration of rabbit (intracisternal injection)

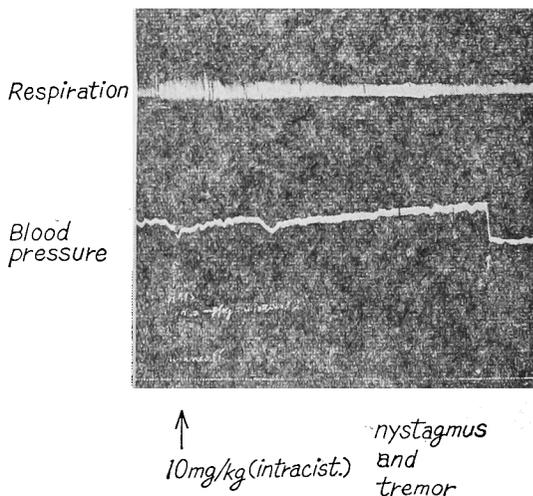


Table 2 Effect of aminosidine on the intraocular pressure of rabbit (mmHg)

dose (mcg)		before	4 days	7 days
10	control	17.3	17.3	20.55
	treated	17.3	17.3	17.3
100	control	17.3	20.55	18.86
	treated	17.3	20.55	17.3
1000	control	17.3	20.55	15.88
	treated	17.3	20.55	17.3

以上のように AMD はウサギの血圧を末梢適用の場合は一過性に下降の後漸次回復し、その際呼吸はいずれも促進を示した。また、運動性その他の一般症状は全くみとめられなかつた。これに対し、大槽内適用の場合には全身の振せんおよび眼球の振とうがみられた。血圧および呼吸の消長は概して同一傾向であつた。

### 6. 眼に対する作用

AMD 10~1,000 mcg 点眼時のウサギの眼圧は表2に示すように適用前および対照眼に比らべほとんど変化はみられないが、100 mcg 適用群ではやや眼圧上昇の傾向がみられた。

その際、眼瞼、結膜および角膜には出血あるいは浮腫・腫脹などは全くみられず、眼脂もなかつた。

したがつて、AMD は眼に直接作用として眼圧また局所所見などに影響のないことがうかがわれた。

### III. む す び

新抗生物質 Aminosidine (注射用 Paromomycin) の薬理作用を、急性毒性および一般薬理作用 (心臓、腸管、呼吸および血圧など) を中心に検討し、上述の成績を得た。

マウスに対する LD<sub>50</sub> は皮下注射群では 790 mg/kg、腹腔内注射群では 750 mg/kg および脳内注射群では 22.3 mg/kg であり、ラットの皮下注射群の LD<sub>50</sub> は 870 mg/kg であつた。ARCAMONE<sup>2)</sup> らはマウスでの LD<sub>50</sub> は 1,062 mg/kg および DAIKOS<sup>3)</sup> らはラット皮下注射時の LD<sub>50</sub> は 121.01 mg/kg であると述べているのに比らべ、著者らの得た結果は ARCAMONE らのよりもやや低値であつた。

つぎに脳内注射群では 22.3 mg/kg であり、末梢適用の皮下および腹腔内注射の LD<sub>50</sub> がほぼ同一程度であるのに対し、中枢適用群では 1/35 となつた。その際の症状は自発運動性の亢進または低下、眼球突出つづいて四肢の麻痺がみられ腹ばい状態または横転したが、一部のものは間代性痙攣を起こし、それらの大部分は死亡し、

Table 3 Pharmacology of aminosidine

		action	minimum effective dose
LD <sub>50</sub>	mg/kg	mouse rat	790.0 (sc), 750 (ip), 22.3 (ic) 870.0 (sc)
	excised (toad)	inhibited	5 × 10 <sup>-5</sup> g/ml
Heart excised	(guinea pig)	inhibited	10 <sup>-3</sup> "
	ECG (rabbit)	tachycardia	10 mg/kg
Intestine		inhibited	10 <sup>-4</sup> g/ml
Vessel		dilated	10 <sup>-2</sup> "
Permeability		stimulated	10 mcg
Blood pressure		fallen	20 mg/kg
Respiration		accelerated	20 mg/kg
Eye		no effect	

死亡時間は3分~24時間であつた。主たる死因は呼吸麻痺であつた。

つぎに一般薬理作用における作用態度および最少作用濃度は表3に示すように摘出ガマ心臓-抑制 (5 × 10<sup>-5</sup> g/ml)、摘出ウサギ心臓-抑制 (10<sup>-3</sup>g/ml)、ウサギ心電図に対し頻脈 (10 mg/kg)、摘出ウサギ腸管-抑制 (10<sup>-4</sup>g/ml)、ウサギ耳殻血管-拡張 (10<sup>-2</sup>g/ml)、ウサギ皮膚血管透過性-亢進 (10 mcg)、ウサギ血圧-下降および呼吸-促進 (20 mg/kg) であつた。このような諸作用から AMD は自律神経系に作用するというよりも、むしろ筋自体に麻痺的に作用するものと考えられる。摘出心臓および摘出腸管 (抑制)、耳殻血管 (拡張)、血管透過性 (亢進) および血圧 (下降)、すなわち、心臓機能の低下、血管の拡張と血圧の持続性の下降とはよく一致する。他方、摘出心臓における抑制作用と ECG での頻脈はやや態度が異なるが、それは後者が血圧下降にもとづく反射性のものである方が妥当であろう。つぎに中枢 (大槽内) 適用の場合、血圧は一過性に下降の後徐々に上昇し、全身振せんおよび眼球振とう (垂直) がみられた。また前述のように LD<sub>50</sub> が中枢適用の場合には末梢のそれに比らべば 1/35 であつた。したがつて、AMD は中枢神経系に対し、中脳ないしは小脳に作用することがうかがわれた。なお、局所作用として皮内および眼に対しみとむべき作用はなかつた。

ところで、上述の最少作用濃度は抗菌作用における最少有効濃度あるいは臨床応用の際の最高血中濃度よりもはるかに高濃度である。

また近縁の抗生物質<sup>4,5)</sup> に比較すると、LD<sub>50</sub> は Kanamycin と Gentamicin とのほぼ中間値を示し、心臓、腸管、血管、呼吸および血圧などに対する一般薬理作用ならびに中枢神経系に対する作用態度は同一傾向で

あつた。しかし、心電図に対する作用は AMD では頰脈であるのに対し、Kanamycin や Gentamicin では徐脈である点は態度が異なつていた。

以上の諸事実より Aminosidine は最少発育阻止濃度および臨床上の最高血中濃度ではみとむべき薬理作用を示さないが、きわめて大量では筋麻痺作用また中枢に大量適用の場合には眼球振とうおよび振せんを示した。

#### 引用文献

- 1) CANEVAZZI, G. & SCOTTI, T.: *Giorn. Microbiol.*, 7, 242, 1959
- 2) ARCAMONE, E., C. BERTAZZOLI, M. GHIONE & T. SCOTTI: A new oligosaccharide antibiotic. *Giorn. Microbiol.* 7:251-272. 1959
- 3) DAIKOS, G., P. KOURKOUMETI & PARADELIS: A new oligosaccharide antibiotic. *Antibiot. Chemotherapy* 12, 243-248. 1962
- 4) 大下浩二: 新抗結核剤, Kanamycin の薬理学的研究. 原著広島医学, 7, 7. 1029-1062. 1959
- 5) 荒谷春恵, 大西黎子, 河野静子, 谷口昭夫, 中川辰雄, 葦田元二, 田村咲江: Gentamicin に関する薬理学的研究. *Chemotherapy* 15: 483-489, 1967

## PHARMACOLOGICAL STUDIES ON AMINOSIDINE

HARUE ARATANI, YASUMITSU YAMANAKA, REIKO ONISHI, SHIZUKO KONO,

TAKAO HASHIMOTO & TOSHIO HIROZANE

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. Dr. MASAYUKI NAKATSUKA)

Pharmacological actions of aminosidine, a new oligosaccharide antibiotic, were investigated.

LD<sub>50</sub> were the doses of 790(sc), 750(ip) and 22, 3(ic) in mice and 870 (sc) mg/kg in rat respectively.

The movement of the excised heart of toad and guinea pig was inhibited ( $5 \times 10^{-5}$  and  $10^{-3}$ g/ml) respectively. The movement of excised rabbit intestine was inhibited ( $10^{-4}$ g/ml). The excised rabbit ear vessels were dilated ( $10^{-2}$ g/ml) and the permeability of rabbit skin vessels was stimulated (10 mcg). Temporar fall of blood pressure and acceleration of respiration were observed (20 mg/kg) in the urethane-anesthetised rabbit. Tachycardia took place at the dose of 10 mg/kg. Tremor and vertical nystagmus were observed in the rabbit applied intracisternally.

Aminosidine, therefore, has not remarkable pharmacological actions at the therapeutic doses.