

## Enduracidin 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

広島大学医学部薬理学教室

(主任：中塚正行教授)

## はじめに

Enduracidin は *Streptomyces fungicidicus* No. B. 5477 より抽出された白色粉末の塩素を含む塩基性の peptide で、その amino 酸組成は aspartic acid 他 6 種類および citrulin 他 2 種類が加水分解により同定され、その他の構造未確定の塩基性 amino 酸があることが報告<sup>1)</sup>されている。

抗菌像は Gram 陽性菌に対し抗菌作用をしめし、新鮮患者分離耐性ブドウ球菌に対し感受性株と同様の抗菌作用<sup>2)</sup>があることがみとめられている。

その薬理作用<sup>3)</sup>について、LD<sub>50</sub> および一般薬理作用が検討されているが、私どもは Enduracidin 入手の機会を得たので、その薬理作用を検討し、以下に述べる結果を得た。

## 実験材料および実験方法

1. 供試動物：体重 15 g 前後のカエル (実験期間 8 ~ 10 月)、体重 2 kg 前後の健常ウサギおよび体重 300 g 前後の健常モルモットを雌雄の別なく用いた。

2. 供試薬物：Enduracidin (EDC) (武田薬品)、Atropine sulfate (At) (東京化成)、Tolazoline hydrochloride (Imidaline) (Im) (山之内) および Urethane (和光純薬) をそれぞれ要に臨み栄養液に溶解または懸濁液として実験に供した。なお溶解後 48 時間を経たものは実験に用いなかた。

3. 心臓についての実験は、摘出カエル心臓では塩谷三法にしたがいその自動運動を煤紙上に描記させた。摘出ウサギ心房標本ではウサギを放血致死させ、直ちに心臓を動・静脈とともに摘出し、心房を心室より切断分離し、両心耳をセルフインでつまみ MAGNUS 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したがい、ウサギを背位に固定し十分安静となつた後に実験を開始し、薬物は耳静脈より注射し、直後、15, 30 および 60 秒後の心電図 (第 II 誘導) を適用前のそれと比較した。

4. 腸管についての実験は、ウサギおよびモルモットを放血致死させ廻盲部付近の小腸片を切除し、腸内容を

Tyrode 液で洗滌後、氷室に保存したものについて、要に臨みその小腸片を MAGNUS 法によりその自動運動および筋緊張を煤紙上に描記させた。

5. 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注意しながら 0.5 ml を注入し、薬物濃度は注入時のそれでは表わした。

6. ウサギ呼吸および血圧についての実験は、常法にしたがい総頸動脈圧および呼吸の消長を煤紙上に描記させた。薬物を耳静脈より注射する際は液量 0.5 ml/kg を超えないようにした。なおウサギは Urethane 1 g/kg で麻酔した。

## 実験成績

## I 心臓に対する作用

EDC の心臓に対する作用をカエル摘出心臓、ウサギ摘出心房標本およびウサギ心電図について検討した。

## a. 摘出カエル心臓に対する作用

EDC  $10^{-8}$  ~  $10^{-4}$  g/ml Ringer 液適用時の摘出カエル心臓の自動運動 (振幅および拍動数) は図 1 に示すように、 $10^{-8}$  ~  $2 \times 10^{-8}$  g/ml 適用例では変化はみられないが、 $5 \times 10^{-8}$  ~  $10^{-7}$  g/ml 適用例では振幅にはほとんど影響はないが、拍動数はやや増加した。これに対し  $5 \times 10^{-7}$  ~  $10^{-4}$  g/ml 適用例では拍動数にはほとんど変化はみられないが、振幅は一過性に減少の後漸次増加した。

このような作用は Ringer 液を再灌流すると比較的速やかに回復した。

## b. 摘出ウサギ心房に対する作用

EDC  $5 \times 10^{-8}$  ~  $2 \times 10^{-5}$  g/ml Locke-Ringer 液適用時の摘出ウサギ心房標本の自動運動 (振幅および拍動数) は図 2 に示すように  $5 \times 10^{-8}$  ~  $2 \times 10^{-7}$  g/ml 適用例では変化はみられないが、 $5 \times 10^{-7}$  ~  $10^{-6}$  g/ml 適用例では振幅にはほとんど変化はないが拍動数はやや増加した。これに対し  $2 \times 10^{-6}$  ~  $2 \times 10^{-5}$  g/ml 適用例では振幅は漸次増加し拍動数はやや増加した。

このような作用は Locke-Ringer 液で洗滌すると比較的速やかに回復した。

Plate 1. Effect of enduracidin on the excised heart of rabbit

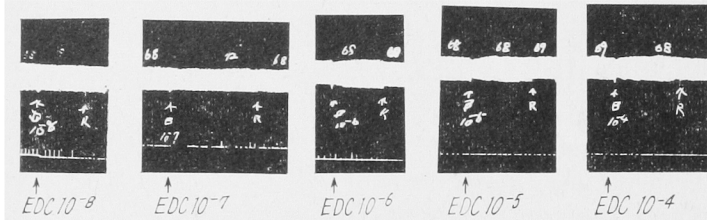


Plate 2. Effect of enduracidin on the excised atrium of rabbit

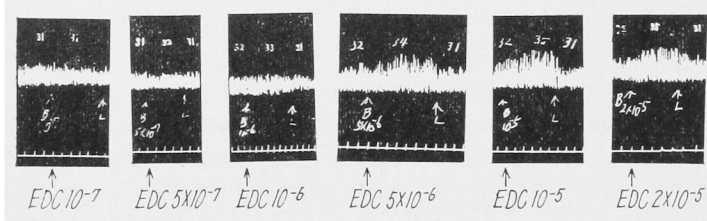


Plate 3. ECG of rabbit applied enduracidin

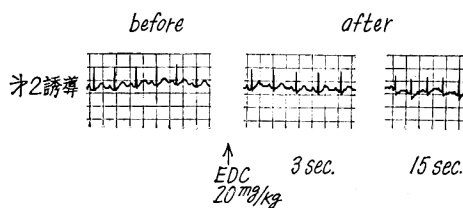
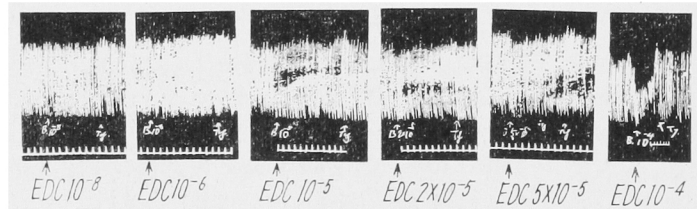


Plate 4. Effect of enduracidin on the intestine of rabbit



## c. ウサギ心電図に対する作用

EDC 0.5~20.0 mg/kg 適用時のウサギ心電図は、図3に示すように波形および棘波の性状にはほとんど変化はないが、0.5~2.0 mg/kg 適用例では R-R 間隔がやや短くなるがその度は 4.7~7.5% (直後~30秒) であり、一過性できわめて軽度であつた。一方 5.0~10.0 mg/kg 適用例では一過性に減少の後増加するがその度は 2.4~8.2% (15秒~1分) であり、一過性で軽度であつた。したがつて 0.5~10.0 mg/kg 適用の場合には著明な影響はないものと考えられる。これに対し 20.0 mg/kg 適用例では一過性に増加の後減少しその度は 10.3~15.3% であつた。すなわち頻脈の後徐脈がみられた。しかしながらこのような作用は一過性であつた。

その際の各 Segment にはほとんど変化はないが頻脈の際に ST の低下がみられた。

以上のように EDC は摘出心臓(カエル, ウサギ心房)

に対し自動運動を充め、ウサギ心電図に対し頻脈の後徐脈をしめたが、摘出心臓での最少作用濃度は  $10^{-7}$ ~ $5 \times 10^{-7}$  g/ml および心電図では 20 mg/kg が最少作用量であつた。

## II 腸管に対する作用

EDC の腸管に対する作用を摘出ウサギおよびモルモット腸管について検討した。

## a. 摘出ウサギ腸管に対する作用

EDC  $10^{-8}$ ~ $10^{-4}$  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に示すように、 $10^{-8}$ ~ $2 \times 10^{-8}$  g/ml 適用例では変化はみられなかつた。 $5 \times 10^{-8}$ ~ $10^{-5}$  g/ml 適用例では振幅が漸次増加するが、その度は軽度であつた。 $2 \times 10^{-5}$ ~ $10^{-4}$  g/ml 適用例では振幅は一過性に減少するが、その後漸次回復した。なお、 $10^{-4}$  g/ml 適用例では振幅の減少および筋緊張の軽度下降がみられた。

このような作用は Tyrode 液で洗滌すると比較的速やかに回復した。

## b. 摘出モルモット腸管に対する作用

EDC  $10^{-8}$ ~ $10^{-4}$  g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は図5に示すように、 $10^{-8}$ ~ $2 \times 10^{-5}$  g/ml 適用例では変化はみられなかつた。 $5 \times 10^{-5}$ ~ $10^{-4}$  g/ml 適用例では筋緊張が軽度下

降のみられる場合もあつたが、このような作用は Tyrode 液で洗滌すると速やかに回復した。また Im 前処置によつても影響されなかつた。

以上のように EDC は摘出腸管(ウサギ, モルモット)に対し自動運動を増加および抑制しその最少作用濃度は  $5 \times 10^{-8}$  g/ml および  $2 \times 10^{-5}$  ( $5 \times 10^{-5}$ ) g/ml であつた。しかしながらいずれの作用もその度はきわめて軽度であつた。

Plate 5. Effect of enduracidin on the excised intestine of guinea-pig

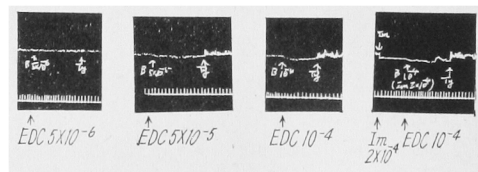


Plate 6. Effect of enduracidin on the ear vessels of rabbit

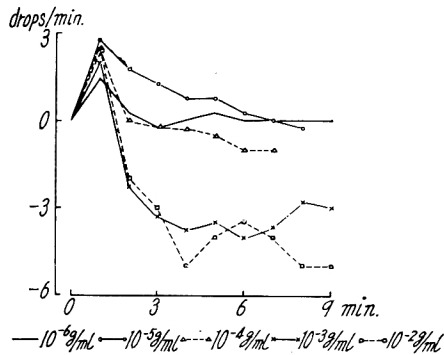
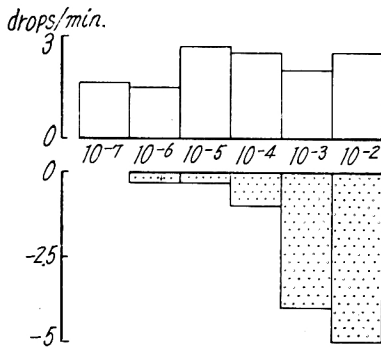


Plate 7. Effect of enduracidin on the ear vessels of rabbit



III 血管に対する作用

EDC  $10^{-7}$ ~ $10^{-2}$  g/ml Locke 液適用時のウサギ耳殻血管灌流量 (1分間滴数) は図6に示すように、 $10^{-7}$  g/ml-1.7 滴/分、 $10^{-6}$  g/ml-1.5 滴/分および  $10^{-5}$  g/ml-2.75 滴/分とそれぞれ一過性に増加の後回復した。一方  $10^{-4}$  g/ml-2.5 滴/分増加の後 1.0 滴/分 (5分) 減少、 $10^{-3}$  g/ml-2.0 滴/分増加の後 4.0 滴 (6分) 減少および  $10^{-2}$  g/ml-2.5 滴/分増加の後 5.0 滴/分減少した。すなわち一過性に増加の後減少することをみとめた。

このように EDC は血管灌流量に対し、増加および減少の2相性の変化がみられ、図7に示すように、灌流量の増加は適用量にやや比例するが概して同一程度であるのに対し、灌流量の減少はほぼ適用量に比例してその度が増加した。

IV 血圧および呼吸に対する作用

EDC 0.1~10 mg/kg を Urethane 麻酔ウサギの耳静脈より適用時の血圧および呼吸の消長を検討し、つぎの結果を得た。

a. 単独作用

0.1~0.5 mg/kg 適用例では血圧および呼吸にはほとんど変化はみられなかった。1 mg/kg 適用例では図8に示すように適用前の血圧 84~92 mmHg に対し、一過性に上昇の後下降 (30 秒) し、その後漸次回復するが、一部のものでは再び下降 (5~10 分) した。5 mg/kg 適用例では図9、10に示すように適用前血圧91~96 mmHg に対し一過性に下降の後回復しその後やや上昇するものおよび漸次下降 (15 分) するものがあつた。10 mg/kg 適用例では適用前血圧 86~91 mmHg に対し漸次下降の傾向を示した。

その際の呼吸の消長は適用直後一過性の促進を示す場合が多かつた。

以上のように EDC の血圧に対する作用は同一適用量でも血圧の消長または度合が異なる場合が多く、図10に示すように 5 mg/kg 第1回適用の際は 22 mmHg 下降したのに対し、5分後に 5 mg/kg を適用すると 32 mmHg 下降し、その度が増加したが、図9に示すように 5 mg/kg 第1回適用の際は 14 mmHg (10分) 漸減したのに対し、30分後に 5 mg/kg を適用すると 6 mmHg の下降を示した。したがって EDC の血圧下降

Plate 8. Effect of enduracidin on respiration and blood pressure of rabbit

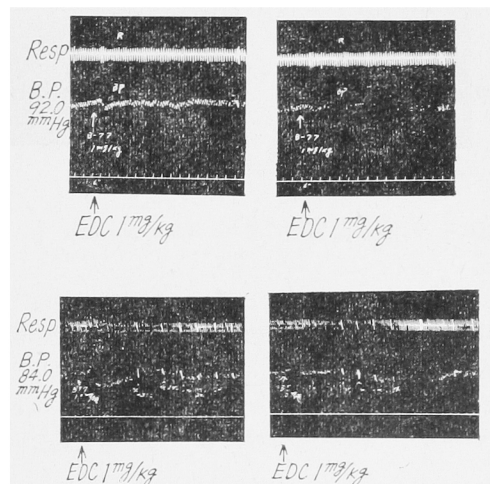


Plate 9. Effect of enduracidin on respiration and blood pressure of rabbit

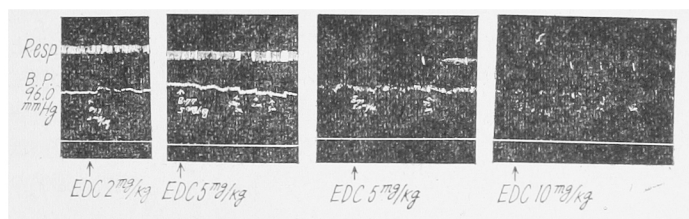


Plate 10. Effect of enduracidin on respiration and blood pressure of rabbit

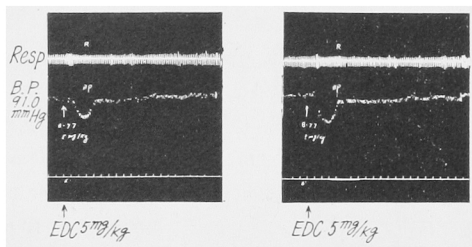


Plate 11. Effect of enduracidin on respiration and blood pressure of rabbit (pretreated with atropine)

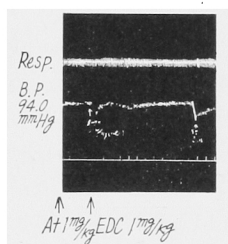
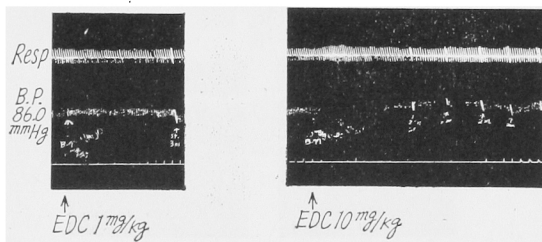


Plate 12. Effect of enduracidin on respiration and blood pressure of rabbit (vagotomy)



作用はその消長が2相性であり、Tachyphylaxisもみられた。

#### b. Atropine 前処置および両側迷走神経切断の場合

At. 1.0 mg/kg を前処置後血圧が一定となつた後 EDC 1 mg/kg 適用例では図 11 に示すように血圧は一過性に下降の後回復するがその後時間の経過とともに下降 (14 mmHg) した。その際呼吸は一過性に促進を示した。

つぎに両側迷走神経切断後血圧が一定となつた後 EDC 1 mg/kg 適用例では図 12 に示すように血圧および呼吸にはほとんど変化はみられないが、3分後には 8 mmHg 下降した。10 mg/kg 適用例では 22 mmHg 下降の後漸次上昇し約 7分後には 8 mmHg 上昇した。したがって、At. 前処置または両側迷走神経の切断によつて EDC 適用後比較的早期にみられる変化はやや減弱する場合もあるが、比較的遅れて表われる血圧の下降もしく

Table 1 Pharmacology of enduracidin

	Action	MED
excised (frog)	stimulated	$5 \times 10^{-8}$ g/ml
Heart excised (rabbit)	stimulated	$5 \times 10^{-7}$ g/ml
ECG (rabbit)	bradycardia → tachycardia	20 mg/kg
Intestine		
excised (rabbit)	stimulated	$5 \times 10^{-8}$ g/ml
	inhibited	$2 \times 10^{-5}$ g/ml
excised (guinea pig)	inhibited	$5 \times 10^{-5}$ g/ml
Vessel	dilated → constricted	$10^{-3}$ g/ml $10^{-3}$ g/ml
Blood pressure	fallen → rised → fallen	1-5 mg/kg 1-5 mg/kg
Respiration	accelerated	1-5 mg/kg

は上昇にはほとんど影響のないことがうかがわれた。

### ま と め

新抗生物質 Enduracidin の一般薬理作用を検査し上述の結果を得た。

それらを要約すると表 1 に示すように、作用および最少の作用量は摘出心臓 (カエル, ウサギ) では  $5 \times 10^{-8}$  ~  $5 \times 10^{-7}$  g/ml で自動運動を軽度亢進した。ウサギ ECG (第 II 誘導) に対し 20 mg/kg で徐脈を示し、その際波形や各棘決の性状やふれなどには概して変化はないが、頻脈の場合には ST の低下がみられた。

摘出腸管に対し  $5 \times 10^{-8}$  g/ml で振幅の増大および  $2 \sim 5 \times 10^{-5}$  g/ml で振幅の減少および筋緊張の下降をみとめたが、いずれも軽度であつた。耳殻血管灌流量に対し  $10^{-5}$  g/ml で拡張および  $10^{-3}$  g/ml では拡張の後収縮した。

ウサギ (Urethane 麻酔) の血圧に対し、1~5 mg/kg では血圧を一過性に下降の後上昇、さらにその後時間の経過にしたがい下降する作用がみられた。このような作用は Atropine の前処置や両側迷走神経切断によつて比較的初期の変化は軽減する傾向があるが、比較的遅くあらわれる変化は影響されなかつた。なお血圧の消長における Tachyphylaxis は時間の経過によりみられる場合が多かつた。

一方、呼吸では血圧下降の時期にきわめて一過性軽度の促進をみとめた。

以上の諸成績より Enduracidin は他の抗生物質にくらべ摘出臓器 (心臓, 腸管, 血管) における最少作用濃度は比較的低い、その作用度は高濃度でもきわめて軽度で一過性の場合が多かつた。

つぎに心電図、および血圧に対する作用はいずれも2相性であり、とくに血圧では時間の経過により変化が複雑となり、また個体による相異がみられた。このような生体での作用の最少作用量は他の抗生物質にくらべほぼ中間的値であつた。

したがつて Enduracidin は薬理作用の比較的少ない抗生物質と考えられる。

ところで Enduracidin の一般薬理作用について、す

でに武田研究陣により検討され、血圧の2相性の変化ならびに Tachyphylaxis があると報告されているが、私どもの成績でもほぼ同じ結果を得た。

このような作用は血管灌流量の消長(2相性)および Atropine および 両側迷走神経切断によつて血圧の消長が全面的に改善されない諸事実より自律神経系との関連性よりもむしろ血管における作用が一義的であると推測される。

## PHARMACOLOGICAL STUDIES ON ENDURACIDIN

HARUE ARATANI, YASUMITSU YAMANAKA, REIKO ONISHI & SHIZUKO KONO

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

(Director; Prof. MASAYUKI NAKATSUKA)

Pharmacological actions of enduracidin, an antibacterial agent were investigated.

The movement of the excised heart of frog and rabbit was stimulated ( $5 \times 10^{-8}$  and  $5 \times 10^{-7}$  g/ml). The movement of the excised intestine of rabbit and the tonus of the excised intestine of guinea pig were stimulated ( $5 \times 10^{-8}$  g/ml), and inhibited ( $2 \times 10^{-5}$  and  $5 \times 10^{-3}$  g/ml).

The excised rabbit ear vessels were dilated ( $10^{-3}$  g/ml). Temporary fall and rise of blood pressure (1-5 mg/kg) and acceleration of respiration (1-5 mg/kg) were observed in the urethane anesthetised rabbit. Bradycardia took place at the dose of 20 mg/kg. Enduracidin, therefore, has not remarkable pharmacological actions at the therapeutic doses.