

新抗生剤 Josamycin の薬理作用

第1報: Josamycin および 2, 3 マクロライド系抗生剤の
循環器系に対する作用の比較

関 政子・江頭 亨・高島 朔・荒原唯守
 昭和大学医学部第二薬理学教室〔主任: 上条一也教授〕
 豊島良枝・河原慶昌・渡久地芳枝・中野満里子
 昭和大学薬学部薬理学教室〔主任: 山田重男教授〕

結 言

Josamycin は UMEZAWA *et al.*¹⁾ が *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* の産生物から抽出した新マクロライド系抗生物質である。

本薬はグラム陽性球菌に好感受性を示し、その抗菌スペクトラムは従来のマクロライド系抗生剤 Erythromycin, Oleandomycin および Spiramycin のそれとほとんど同様で¹⁻⁴⁾、毒性は極めて低いと言われている¹⁾。

今回著者等は Josamycin の循環器系に対する作用を明らかにし、さらに Spiramycin および Oleandomycin のそれと比較検討したのでその成績を報告する。

実験材料ならびに実験方法

供試薬物として Josamycin aspartate (JM: 山之内製薬), Spiramycin base (SPM: 協和醸酵) および Oleandomycin (OM: 山之内製薬) の3種を用いた。実験に使用した動物は、血圧の観察には犬を、摘出心臓の観察には蟪および金線蛙を八木式灌流法および塩谷第3法にならって標本を作成した。また末梢血管の観察には摘出家兎耳殻血管 (KRAWKOW-PISSEMSKI 法) ならびに蟪後肢血管 (LAEWEN-TRENDELENBURG 法) をそれぞれ用いて観察した。

実験成績

体重6~11 kg の健康犬を雌雄の別なく Sodium Pentobarbital 30 mg/kg で麻酔した後、外科的手術により股動脈および静脈を露出し、股動脈には動脈カニューレを挿入し股動脈圧を水銀マンノメーターを介してキモグラフィオン煤煙紙上に描記した。薬物は股静脈に挿入したカニューレより、常に5 ml の生理食塩水と共に注入した。呼吸は気管に気管カニューレを挿入し、これを Marey のタンブールにつなぎ、血圧の記録と同時にキモグラフィオン煤煙紙上に描記した。

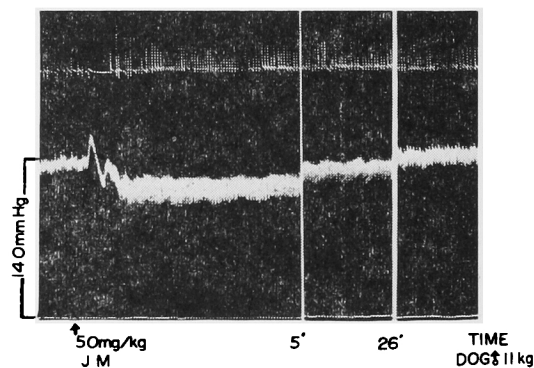
I 犬呼吸ならびに血圧に対する作用

1) JM の作用

JM 2~5 mg/kg の投与では呼吸運動および血圧に対しては何等の影響もおよぼさなかつた。7 mg/kg で

は血圧は約3%の下降を示し、10分後には回復した。呼吸は対照21回/分に比べ28回/分に促進した。さらに10 mg/kg 投与では、血圧は初期わずかに一過性に上昇、次いで下降を示し、投与50秒後で最大下降となり、その下降度は約10%を示し約12分持続した。呼吸では振巾にはほとんど変化は認められなかつたが、呼吸数では対照は15回/分であつたのがJM投与後は18回/分に増加した。20 mg/kg では投与後直ちに一過性に血圧上昇、次いで13%の下降を示し、正常に回復するには27分を要した。呼吸は血圧下降と共に一過性に減少しその後呼吸数の増加が認められた。50 mg/kg では血

第1図 犬呼吸および血圧に対するJMの作用



圧は初期に一過性に15%上昇し、後次第に下降を示し1分30秒後では最大下降30%を示し約30分後に回復した。本例では呼吸は抑制作用が著明に出現し、Apneaの状態も観察されたが、その後徐々に呼吸数の増加が認められ、血圧の回復と共に正常に戻つた(第1図)。

以上の結果からJMは大血圧に対し降圧作用を示し、大量では持続性の降圧作用と、呼吸は一過性に抑制後促進作用を示すことが明らかとなつた。

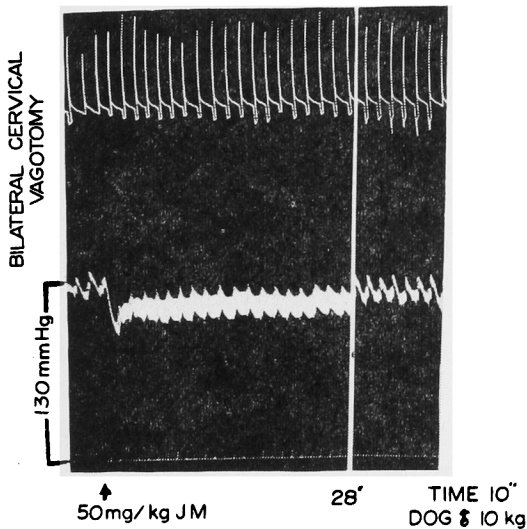
2) 降圧機序の検討

i) 頸部両側迷走神経切断による影響

JMは血圧下降作用を有することを知つたがその降圧

機序を明らかにするため自律神経系との関係を詳細に観察することにした。頸部両側迷走神経を露出し、これを切断すると寸時血圧は動揺し上昇するが一定するのを待つて 50 mg/kg JM を投与した。その結果血圧は下降を

第2図 頸部両側迷走神経を切断した犬血圧に対する JM の作用

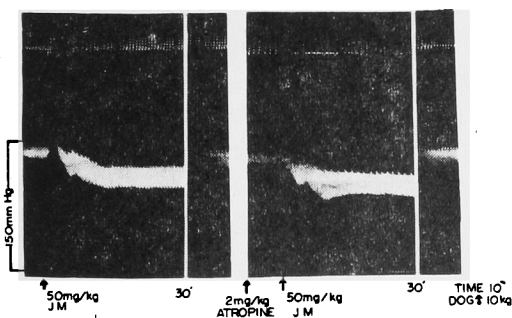


示し約 30 分後に回復した (第2図)。従つて本薬による降圧作用は迷走神経中枢の刺激作用によつて起るものではないものと推察された。

ii) 副交感神経末梢との関係

前項では JM による降圧作用と迷走神経中枢との関係を検討した結果、本薬による降圧作用は中枢性によるものではないことを知つたので更に副交感神経末梢との関係を観察することにした。まず JM 50 mg/kg を投与して、その単独効果を確認した後、回復をまつて副交感神経末梢麻痺薬 Atropine 2 mg/kg 投与し、5分後 JM 50 mg/kg を投与したところ血圧は約 30% 下降し、その下降曲線は JM 単独作用の場合と全く同様の結果で

第3図 Atropine 前処置後の JM の降圧作用



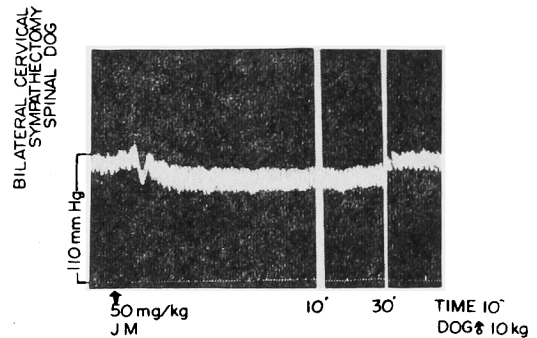
あつた (第3図)。

従つて本薬による降圧作用は副交感神経末梢の興奮によつて起るものではないとみなされる。

iii) 頸部両側交感神経ならびに頸髄切断による影響

本薬の降圧機序には迷走神経中枢および副交感神経末梢は関与していないと思われたので、更に実験を進め、血管運動中枢との関係を次の如く観察した。第一頸椎棘状突起を骨鉗子で破壊した後、頸髄を C₁~C₂ 切断、直ちに人口呼吸を行ない、更にあらかじめ露出した頸部両側交感神経を切断、血圧の一定するのを待つて JM を

第4図 両側頸部交感神経ならびに頸髄切断した後の JM の降圧作用



投与した。観察の結果 50 mg/kg 投与では血圧は約 30% 下降を示し約 40 分持続した (第4図)。

従つて JM の降圧作用には血管運動中枢は関与していないものと思われた。

iv) 自律神経節遮断薬との関係

節遮断薬 Pentapyrrolidinum (Cs) 0.3 mg/kg 投与すると血圧は著明に下降した。この下降時に JM 50 mg/kg 投与すると血圧は更に下降を示した。また JM 50 mg/kg 投与で血圧が下降を示した時に Cs 0.3 mg/kg 投与すると血圧には何等の変化も認められず JM 単独作用の場合と同様の傾向が認められた。

以上の結果から JM の降圧機序は自律神経節遮断に基き惹起されるものではないように思われた。

v) Tachyphylaxis について

JM 50 mg/kg を 40 分間隔で 3 回反復投与し、Tachyphylaxis の有無について検討した。その結果第 1 回目の JM 投与では降圧度は約 30% で 30~35 分で回復し、直ちに第 2 回同量の JM 投与すると降圧度は第 1 回目と同様に 30% の下降度を示し 30 分持続した。したがつて JM 50 mg/kg を反復投与しても Tachyphylaxis は招来しないものと思われた。

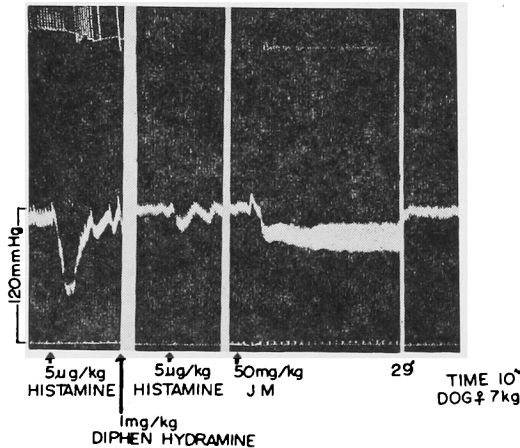
vi) 抗 Histamine 剤との関係

ある種の抗生剤には体内ヒスタミン様物質を遊離させ

る性質を持つ Histamine-liberators が存在する⁵⁻⁹⁾。JM の降圧作用に体内ヒスタミン遊離が関係しているかどうかを観察した。

抗ヒスタミン薬 Diphenhydramine 1 mg/kg 投与し数分後ヒスタミン 3 mcg/kg 投与するとヒスタミンによる著明な降圧作用が抑制された。続いて JM 50 mg/kg

第5図 抗ヒスタミン薬 Diphenhydramine 投与後の JM の降圧作用

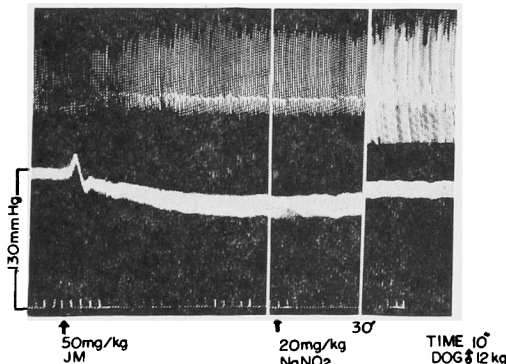


投与すると血圧は著明に下降し抗ヒスタミン剤との拮抗作用は認められなかつた (第5図)。

vii) NaNO₂ との関係

上記の如く JM による降圧作用は、交感神経および副交感神経の中枢および末梢神経系に作用して惹起されるものではないと思われたので末梢血管筋に直接麻痺的に作用して降圧をきたす薬物 NaNO₂ を用いて JM の降圧作用を検討した。その結果本薬 50 mg/kg 投与により降圧をきたしたところに著明な降圧作用を有する NaNO₂ 20 mg/kg を投与すると血圧には何等の変化も

第6図 JM 50mg/kg の降圧作用に及ぼす NaNO₂ の影響



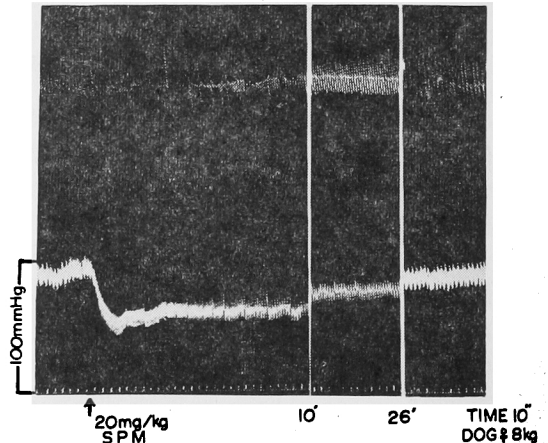
認められず JM 単独投与の場合と同様であつた (第6図)。また NaNO₂ 20 mg/kg 投与により著明に降圧を示したところに JM 50 mg/kg を投与すると血圧には何らの変化も認められず NaNO₂ 単独作用の場合と全く同様の結果を示した。

以上の結果から JM による降圧作用は末梢血管筋の麻痺により招来されるものと思われる。

3) SPM の作用

新マクロライド系抗生剤 JM は血圧に対し下降作用を示し、その作用機序は末梢血管筋の麻痺による拡張作用に基くことが明らかになつたが、本項ではマクロライド系抗生剤 SPM ならびに OM の血圧に対する作用を比較観察することにした。SPM 5 mg/kg 投与すると呼吸および血圧には無作用であつたが 10 mg/kg では血圧は軽度下降を示し、約2分間持続した。呼吸は血圧下降と共に僅かに数の増加が認められた。20 mg/kg 投与では血圧は著明に、45% の下降を示した。呼吸は振巾および呼吸数共に減少し、Apnea が認められたが、本

第7図 犬呼吸および血圧に対する SPM の作用

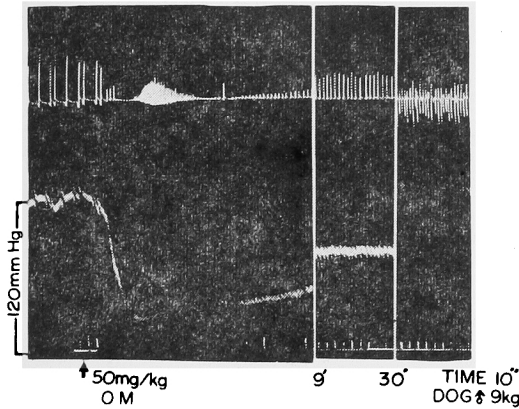


薬物投与 10 分後には呼吸数は逆に増加を示した (第7図)。30 mg/kg では最大下降約 65% を示し、15 分後には正常にもどつた。

4) OM の作用

OM 5 mg/kg 投与すると呼吸および血圧にはほとんど影響は認められなかつたが、20 mg/kg では血圧は約 6% 下降し、約2分後に回復した。正常呼吸は 10 回/分であつたが OM 注射後では 12 回/分に増加した。30 mg/kg では血圧は約 15% 下降を来し、約6分間持続した。呼吸は前回同様呼吸数の増加がみられた。更に 50 mg/kg では投与後直ちに血圧は著明に約 83% 下降し、約 30 分持続した。呼吸数は OM 投与後抑制され漸次血圧の回復と共に次第に促進に転じた (第8図)。

第8図 犬呼吸および血圧に対する OM の作用

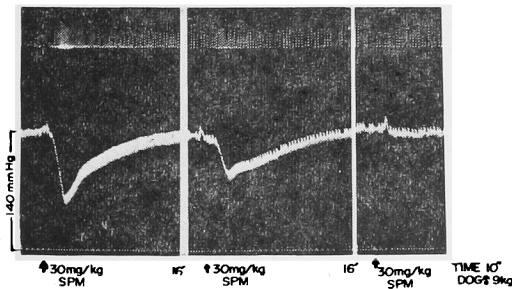


以上の結果から SPM および OM は血圧に対し JM と同様に降圧作用を示したが、JM の持続性と異様に一過性でその下降度はいちじるしかった。呼吸では JM の場合と同様に抑制後促進作用がみられたがその作用は遙かに強力であった。

5) Tachyphylaxis について

顕著に降圧を来す OM および SPM の一定量を一定のインターバルで数回反復投与し、それぞれの降圧度を測定しそれらと比較した。観察の結果 SPM 30 mg/kg 反復投与では第1回目の投与では 66% の血圧下降が認められ、回復 16 分後に再び同量の SPM を投与すると血圧は 35% 下降し、第1回目と比較すると半減

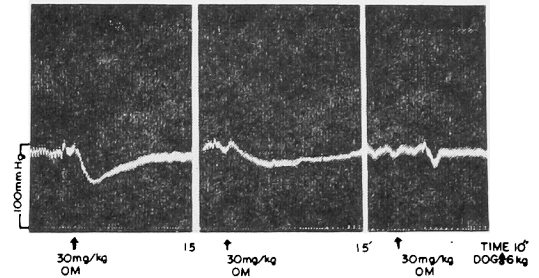
第9図 SPM 30mg/kg 反復投与した場合の降圧作用
左：第1回投与例
中：第2回投与例
右：第3回投与例



した。更に 16 分後第3回 SPM 投与すると血圧はほとんど下降を示さなかつた (第9図)。次に OM 30 mg/kg を SPM の場合と同様に反復投与した結果、第1回目の投与では血圧は 50% 下降、第2回目の投与では 25%、第3回目の投与では 10% と各々下降を示したがその下降度は反復投与毎に各々半減し且つ回復時間も著

しく短縮された (第10図)。

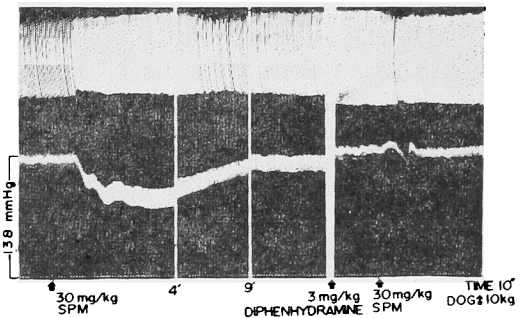
第10図 OM 30 mg/kg 反復投与した場合の降圧作用
左：第1回投与例
中：第2回投与例
右：第3回投与例



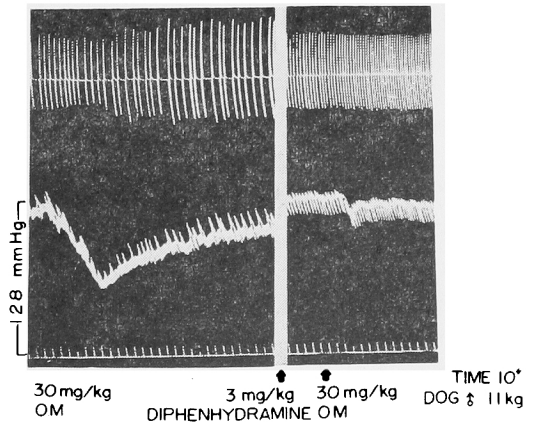
6) 抗ヒスタミン薬との関係

SPM および OM による降圧作用は抗ヒスタミン薬 Diphenhydramine の前処置により如何なる影響を受けるかを観察した。観察の結果 Diphenhydramine 3 mg

第11図 抗ヒスタミン薬 Diphenhydramine と SPM の拮抗作用



第12図 抗ヒスタミン薬 Diphenhydramine と OM の拮抗作用



/kg 投与後 SPM 30 mg/kg を投与すると SPM による降圧作用は極度に減弱された。本作用を前記 SPM 反復投与の Tachyphylaxis の場合と比較すると SPM の降圧効果は明らかに抗ヒスタミン薬によつて拮抗されたものとみなされた (第11図)。同様に OM 30 mg/kg 投与して観察した結果 OM による降圧作用は Diphenhydramine 3 mg/kg 前処置により著明に抑制された (第12図)。以上の結果より SPM および OM による著明な降圧作用には Tachyphylaxis が認められ、またその降圧作用は抗ヒスタミン薬により著明に拮抗されたことから SPM および OM は体内のヒスタミン様物質を遊離させ、その結果降圧を来たしたものと考えられる。

II 摘出蟾心臓に対する作用

摘出蟾心臓に対する作用の観察には、体重 200~250g の蟾および 20g 前後の金線蛙を雌雄の別なく使用し、断頭脊髓破壊後、胸部を切開し型の如く蟾の場合は八木式心臓灌流法、蛙の場合は塩谷第3法に従つて摘出心臓標本を各々作成し、心運動を槓杆を介してキモグラフ煤煙紙上に描記させた。栄養液はあらかじめ酸素で飽和させた Ringer 液を使用した。薬物の適用方法は薬物を Ringer 液に一定濃度に溶解したものを静脈カニューレ内に注入する方法或は交換灌流法を採用した。

1) JM の作用

本薬物 0.0001~0.0002% の適用では振巾にはほとんど変化は認められなかつたが 0.001% の適用では半例数に軽度振巾および拍動数の減少が認められた。そしてその抑制作用は Ringer 液で洗滌しても正常には戻らなかつた。0.005% では前記濃度適用の場合と同様に半例数には全く無作用の場合と他の例では振巾および拍動数の減少を示す場合が認められた (第13図 a)。更に大量 0.3% の投与においては全例に適用数分後に房室分離が見られ心運動は漸次停止した。

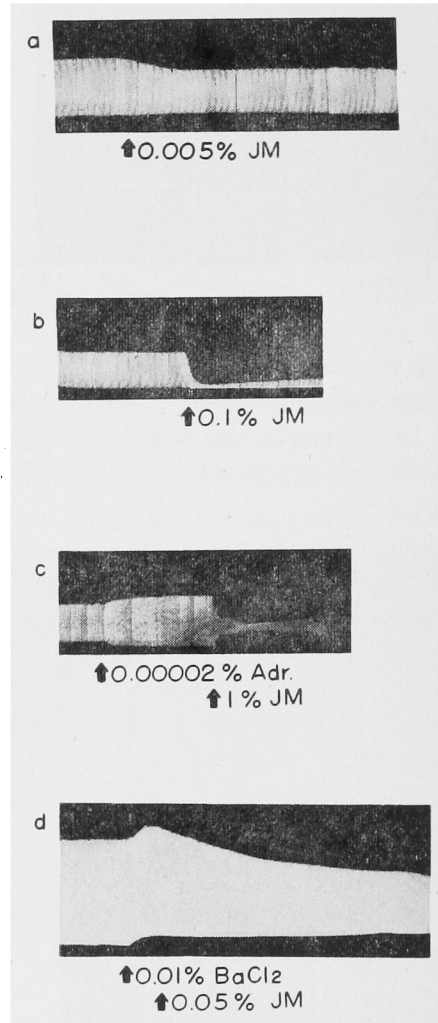
以上の如く JM 低濃度を蟾心に適用した場合個体の相異により同一の抑制効果は認められず高濃度の適用では、比較的容易に心抑制作用が観察されたにすぎなかつた。更に標本を蛙心に換えて JM 低濃度の作用を観察した結果 0.005% の適用では振巾は徐々に軽度に縮小し、数分後に Ringer 液で洗滌しても回復は認められなかつた。0.01% では前記濃度の場合と同様に振巾の縮小が見られ、0.1% では振巾は極度に縮小し、心室は拡張位を示したまま心運動は停止した (第13図 b)。

以上の結果から JM は摘出蟾心および蛙心に対し抑制的に作用するが、心抑制作用は蟾心より蛙心の方が著明に出現するように思われた。

次に本薬の心抑制作用に対する Adrenaline および塩化バリウムの影響を観察した。0.00002% の Adrenaline

第13図 摘出心に対する作用

- a 0.005% JM の単独作用 (蟾心)
- b 0.1% JM の単独作用 (蛙心)
- c 0.00002% Adrenaline + 1% JM (蛙心)
- d 0.01% BaCl₂ + 0.05% JM (蟾心)



前処置により著明に振巾および拍動数の増加したところへ 1% JM を投与したところ直ちに振巾および拍動数は減少し、心室は拡張位に停止した (第13図 c)。

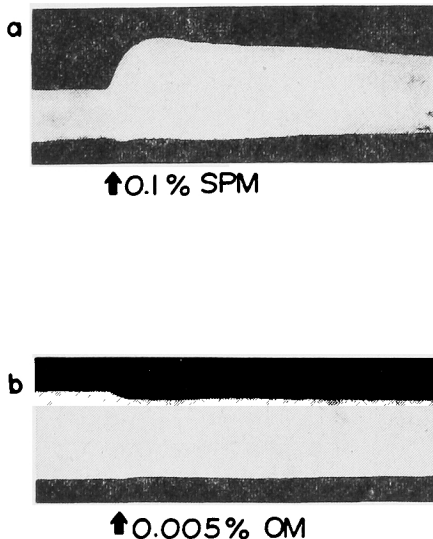
次に筋毒塩化バリウムとの関係を観察するに 0.01% 塩化バリウム適用により振巾および緊張が著明に促進したところへ 0.05% JM を適用すると振巾は漸次縮小し緊張も徐々に緩解され、3分後には JM による抑制作用が認められた (第13図 d)。

以上の結果から本薬による心抑制作用は交感神経末梢の興奮薬 Adrenaline とは拮抗を示さず、また塩化バリウムの作用を緩解したことから、JM の抑制作用はおそらく心筋の直接麻痺作用によるものと思われた。

2) SPM の作用

0.001~0.005% の適用では振巾には変化はみられなかつたが、0.02% 以上の適用では振巾は増大し、0.08% では更に拍動数も増大した。大量 0.1% では適用後直ちに振巾は倍に、拍動数は約 10% 増加し、その作用

第14図 摘出心に対する作用
a 0.1% SPM の単独作用
b 0.005% OM の単独作用



はあたかも Adrenaline に類似した作用であつた (第14図 a)。1% では更に緊張上昇が加わり塩化バリウム様作用を呈した。

以上の結果から本薬物は低濃度に於て Positive chronotropic action を呈し、大量では塩化バリウム様の作用を呈する事を知つた。

3) OM の作用.

本薬物 0.001% 適用では振巾にはほとんど変化は認められなかつたが、拍動数は多少減少を示した。0.005% 以上になると振巾の縮小および拍動数の減少が約13% 認められた (第14図 b)。0.01%~0.05% では振巾および拍動数共に減少を示した。0.1% では前回の場合とほぼ同様に抑制作用が認められ、数分後栄養液で洗滌しても回復は認められず、振巾は時間の経過と共に縮小した。2% に於ては、適用後直ちに心室は拡張位に停止したが、心房はわずかに不規則な運動を示し漸次停止した。

以上の結果から OM は低濃度から高濃度に至る各濃度いずれの場合も心運動を抑制せしめ大量では心運動停止をきたすものと思われた。

Ⅲ 末梢血管に対する作用

1. 家兎耳殻血管に対する作用

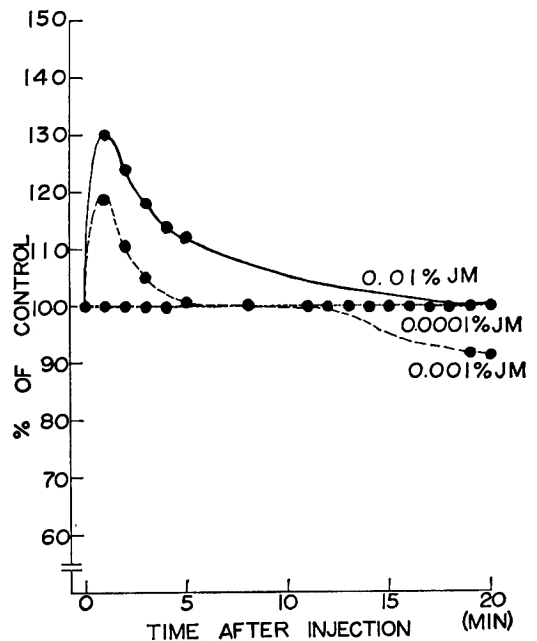
体重 2.5 kg 前後の健康な家兎を雌雄の別なく無麻酔のまま放血致死させ、直ちに両側の耳殻を切断し KRA-

WKOW-PISSEMSKI 法に従つて家兎耳殻血管灌流標本を作成し、Locke 液を用い、室温 19°C、灌流圧 35cmH₂O のもとで灌流し、耳静脈より流出する液量をガラス板上に集めこれをガラス板尖端より滴下させ単位時間に於ける滴数を算出して血管の拡張、収縮を判定した。薬液はカニューレの上部ゴム管内に注入し、投与量は常に 0.5 ml となる様に薬物の濃度を調製した。以下記載した濃度は稀釈された最終濃度である。

1) JM の作用

0.0001% の適用では灌流滴数には変化は認められなかつたが 0.001% 適用では 3 例中全例に滴数の増加 27~39% みられ、漸次回復したが、この 2 例中には回復後更に滴数の減少 (9~10%) が認められた。0.01% 適

第15図 家兎耳殻血管 (KRAWKOW-PISSEMSKI 法) に対する JM の作用

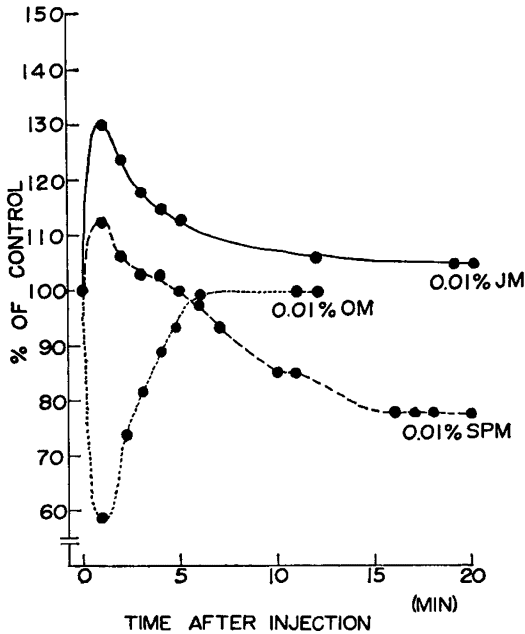


用では 3 例中 3 例に投与後 26~33% の滴数増加を認め 5 分後には滴数は逆に減少した (第15図)。

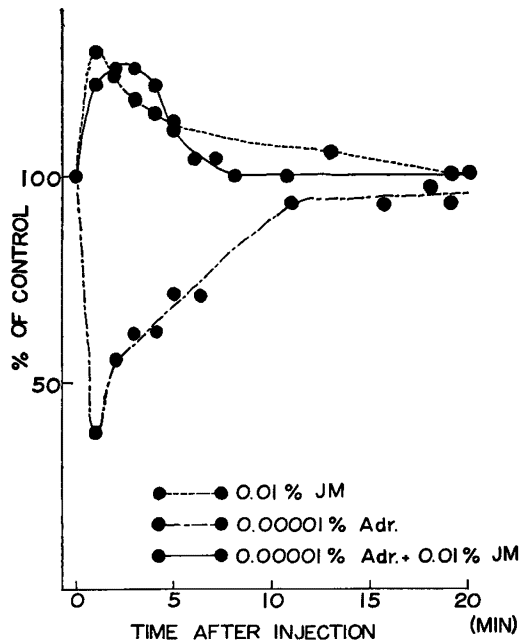
2) Adrenaline との関係

JM による血管拡張作用は交感神経末梢興奮薬 Adrenaline により、いかなる影響を受けるかを観察した。0.00001% Adrenaline を適用すると直ちに滴数が著明に減少し 10 分後に回復した。本濃度の Adrenaline を用い、拡張作用を示す 0.01% JM と併用投与すると、全例に滴数の増加が認められ、その後すみやかに回復して対照値に戻り、Adrenaline による特有の滴数減少作用は JM の作用により消失された (第16図)。

第16図 JM と Adrenaline の併用



第17図 家兎耳殻血管に対する JM, SPM および OM の作用の比較



3) SPM の作用 (第 17 図)

0.001% の適用では灌流滴数には変化は認められなかったが、0.01% 適用では初期 12.5% 増加が認められ、その作用強度を 0.01% JM の場合と比較するとその増加率は軽度で約 1/2~1/3 であつた。また持続時間を見ると SPM は投与後 5 分頃より滴数は徐々に 22% 減少に転じ、投与後 20 分に至つても回復はみられなかつた。

4) OM の作用 (第 17 図)

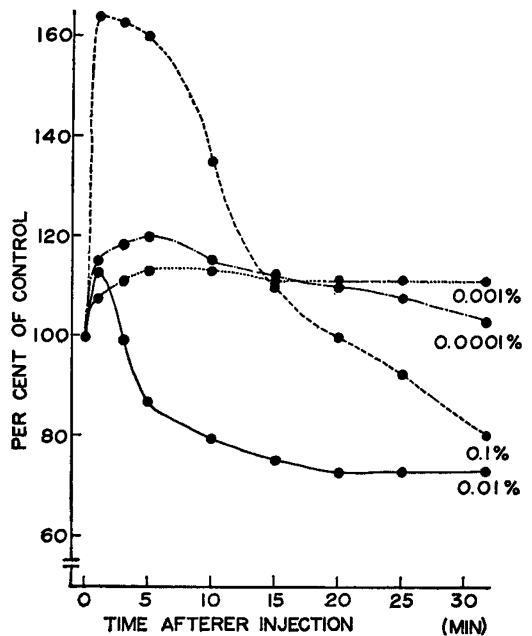
0.00001% では無作用であつたが、0.01% 適用では投与 1 分後に 41% の減少が認められ、投与 6 分後に対照値に回復した。さらに回復後 15 分まで観察したが、JM および SPM にみられた滴数増加後の減少作用はみられなかつた。

以上の結果から 3 薬物の家兎耳殻血管に対する作用を比較すると 0.01% の適用では、JM は拡張作用、SPM は拡張後収縮作用、OM は常に収縮的に作用し、JM の拡張作用は SPM の拡張作用より強力であつた。

2. 墓後肢血管に対する作用

体重 200~250 g の墓を雌雄の別なく断頭脊髓を破壊し、型の如く LAEWEN-TRENDELENBURG 法にならつて墓後肢血管灌流標本を作成した。すなわち下行大動脈 (A. descendens) にカニューレを挿入し、腹壁静脈 (V. abdominalis) に毛細ガラス管を挿入し、マリオット瓶より流出する Ringer 液は動脈より毛細血管を経て静脈へ流れ出るので静脈よりの滴下する灌流滴数の変化を観察すれば、血管収縮或は拡張作用を容易に判定することが

第18図 墓後肢血管 (LAEWEN-TRENDELENBURG 法) に対する JM の単独作用



出来る。通常墓後肢血管より流出する滴数は灌流液圧 60 mm Hg を標準とした場合は 1 分間約 30~40 滴であつた。

1) JM の作用

0.0001% では投与後 5 分で灌流滴数は 20% に増加

し、0.001% では滴数は13% 増加し、30分 で対照へ回復した。0.01% では0.001% の場合と同様に滴数の増加が認められたが投与15分頃より滴数は逆に減少に転じ、30分後には25% 減少した。さらに大量0.1% では滴数は直ちに64% 増加し、本薬投与後20分からは滴下数は漸次減少に転じ、30分間持続した(第18図)。

以上の結果から墓後肢血管に対してJM は低濃度より高濃度に至る各濃度いずれも拡張的に作用し、濃度の上昇につれて拡張後収縮的に作用するものと思われた。

2) Adrenaline および Atropine との関係

0.00001% Adrenaline 投与で血管が著明に収縮した時、JM 0.001% 投与すると滴数は11% 増加し、1時間後に回復した。この滴数増加はJM 単独作用の場合と比較すると同程度であった。したがってJM の拡張作用は、Adrenaline 前処置によるも全く影響を受けないものと思われた。次に副交感神経末梢麻痺薬 Atropine との関係を見ると0.00005% Atropine 投与により滴数が著明に減少を示した時、JM 0.001% 投与すると滴数は徐々に増加し Atropine 前処置による影響は受けなかった。

以上の結果からJM の血管拡張作用は、Adrenaline および Atropine の前処置には全く影響を受けずに拡張作用を呈し、その作用はJM 単独作用の如き様相を示したことから、その作用機序は自律神経系には関係せず、筋自身の麻痺によるものと考えられる。

3) SPM の作用 (第19図)

0.00001% の適用では灌流滴数には変化は認められなかったが0.001% では17% 増加し、0.01% では6% 増加し、10分頃から滴数は次第に減少し、0.1% では滴数は増加し、その作用は5分間持続後次第に減少した。

本薬はJM と同様に低濃度では専ら拡張的に作用し、高濃度では拡張後収縮的に作用するものと思われた。

4) Adrenaline との関係

0.00001% の Adrenaline の前処置後0.001% SPM 投与すると滴数は約22% 減少し、Adrenaline 単独投与時にみられた固有の滴数減少はSPM の作用により抑制された。したがってSPM の拡張作用はAdrenaline と拮抗するものとみなされ、JM の作用機序とは異つているように思われた。

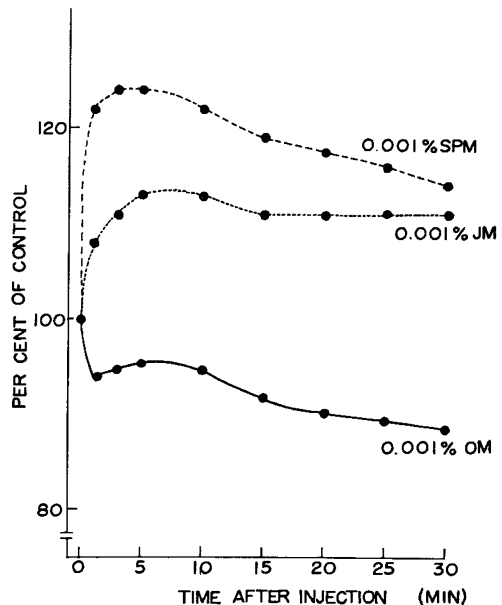
5) OM の作用 (第19図)

0.00001~0.0001% では滴数は初期3% 減少し、さらに30分後には26% に減少した。0.001~0.01% では初期10% 程度の減少が認められ、その後徐々に滴下数は減少し45分後には45% まで減少した。0.1% では初期より強度(45%) の滴数減少が見られ、約1時間持続した。

本薬は墓後肢血管に対し、JM および SPM の場合と異なり、常に収縮的に作用するものと思われた。

以上の結果から3薬物JM, SPM および OM の作用を比較するとJM および SPM の低濃度は、専ら拡張的に作用し、その作用強度はSPM はJM より強力で、高濃度においては拡張後収縮的に作用し、その収縮

第19図 墓後肢血管に対するJM, SPM および OM の作用の比較



強度はSPM はJM より強力である。OM は常に収縮的に作用し、JM および SPM とは異つているものと思われた(第19図)。

JM と SPM の拡張作用機序を検討した結果、JM の拡張作用は Adrenaline および Atropine 前処置によつても全く影響を受けずJM 単独作用の場合と同様であったことから、その作用機序は自律神経系には関係せずに末梢血管筋自身の麻痺によるものと思われた。これに反し SPM の拡張作用は Adrenaline により拮抗されたことからその作用機序は自律神経系に在るものと思われた。

IV in vivo に於ける家兎耳殻血管に対する作用

体重1.5~2kg の健康な家兎を各々固定箱に30分固定静置した後、左耳殻静脈に薬物を投与し、右耳殻末端部(毛細血管周辺部)に於ける血管の変化を経時的に撮影し、これを Projector により投影拡大し耳殻静脈の同一部位の直径の変化を測定した。

1) JM, SPM および OM の作用

JM 50 mg/kg 投与において1分後7.7% 血管拡張作用が認められ、更に3分後53.8% と著明な拡張作用が

認められた。

SPM 50 mg/kg 投与では 15 秒後拡張作用が認められ 1 分後には逆に収縮作用が観察された。

OM 50 mg/kg 投与では 1 分後 30% の血管収縮作用が認められた。これらの収縮作用は著明で、家兎耳殻末梢部小血管は蒼白となり、肉眼的にも明らかに収縮と判定された。

in vivo における家兎耳殻血管に対するこれら 3 薬の作用を比較すると、家兎耳殻血管並に裏後肢血管の場合と全く同様の結果が得られ JM および SPM は血管拡張作用を、OM は収縮的に作用することが明らかとなった。

総括ならびに考按

著者等はマクロライド系新抗生剤 JM の血圧、心臓ならびに末梢血管に対する作用、特に作用機序を明らかにする目的で実験を行なった。得られた結果から 3 薬物 JM, SPM および OM の作用を比較し、ここに考察を加えることにする。抗細菌性抗生物質、抗腫瘍性抗生物質ならびに抗真菌性抗生物質の多くは降圧作用を示すが⁷⁻⁹⁾ その作用機序はいまだ明らかでない。中塚⁷⁾ は OM および SPM, 荒谷等⁹⁾ は Acetyl-SPM および SPM 等は降圧作用を有すると報告している。著者等の実験でも JM, SPM および OM はいずれも降圧作用を示した。しかしこれらマクロライド系 3 薬物の降圧作用を比較してみると各々異つた降圧態度を示している。すなわち JM の降圧作用は極めて緩徐で且つ持続性であるが SPM および OM の降圧作用は顕著で且つ一過性で各々特徴を有している。呼吸に対しては 3 薬物ともに抑制後促進を示したが、SPM および OM の呼吸促進作用は JM のそれより遙かに強度である。中塚⁷⁾ は SPM, OM による呼吸促進作用は中枢性によると指摘している。著者等の実験でも ミンタル麻酔犬では SPM ならびに OM 投与後には覚醒状態が認められ、呼吸運動は著明に促進を示したが、JM ではいづれの例でも覚醒作用は認められなかった。次に JM による降圧機序を詳細に検討した結果、JM の降圧効果は Atropine 前処置により抑圧されず、頸部交感および迷走神経ならびに頸髄切断によっても影響を受けず下降を示した。また節遮断薬 Cs および血管拡張薬 NaNO₂ 前処置後 JM 投与すると下降を示し、また JM 投与後 Cs および NaNO₂ 投与すると降圧を示さなかつたことから本薬の降圧作用は自律神経系とは無関係に末梢血管筋の直接麻痺により起るものと思われた。SPM および OM の降圧機序については未だ明らかでないが著者等の実験結果では SPM および OM を 1 回、2 回、3 回と同量を反復投与するとその降圧効果は著明に減弱され、3 回目の投与では降圧

作用はほとんど認められず、いわゆる Tachyphylaxis が認められた。また SPM および OM による降圧作用は抗ヒスタミン薬の前処置によつて明らかに拮抗されたことから SPM および OM は体内ヒスタミン様物質を遊離せしめ、その結果降圧をもたらすものと思われた。先に著者等⁹⁾ は 2, 3 抗生剤がヒスタミン遊離物質であることを指摘した。また、AMANN⁸⁾ は塩基性抗生物質 SM, Dihydro-SM 投与により「モルモット」に惹起された bronchospasm は抗ヒスタミン剤により緩解され、また SM および KM の静注により犬血圧の下降作用はこれら物質の反復投与により降圧効果は減弱されたことから、これらの薬剤は endogenous histamine を遊離せしめる物質であると報告している。

臨床上ヒスタミン遊離抗生剤の使用でしばしばみられる副作用の一つ、アレルギー問題はこれらの体内ヒスタミンの遊離が関係しているものと思われる。

JM の心臓に対する作用を観察した結果、本薬は心臓に対しては個体の相違により一定濃度の JM に対し、軽度の抑制か、あるいは無反応であり、一様の作用を示さなかつたが、摘出蛙心標本では明らかに抑制作用がみられた。本薬の臓器内分布状態を観察した報告では、本薬は各臓器によつて分布濃度が異り、特に肺、脾に高く胃、心臓では少ないと報告¹⁰⁾ されている。著者等の心臓に対する実験結果からも明らかのように本薬物は心筋に対しては親和力が低いものと思われる。なお本薬の心運動停止を来たす高濃度を使用し、その抑制機序を検討した結果 Adrenaline および塩化バリウム (筋毒) による心興奮作用は JM により抑制された事から、その作用機序は心筋によるものと考えられる。

これに反し SPM は心臓に対して振巾および拍動数共に増加を示し、その作用はあたかも Adrenaline の作用に類似していた。さらに大量の適用では心促進は一層著明となり、振巾増大と更に緊張の上昇が顕著となり塩化バリウムの作用と同じ傾向がみられた。PC を始め多数の抗細菌性抗生物質は心機能を抑制するが、マクロライド系抗生剤 EM, Triacetyl-OM, OM 等はすべて心機能を促進せしめる作用を有している。すなわち荒谷⁹⁾ 等は摘出心に対する SPM の作用を、中塚⁷⁾ は acetyl-SPM および SPM の作用を観察した結果、10⁻⁸~10⁻⁶ g/ml の適用では心抑制を認めているが、著者等の実験では SPM は心促進作用を示した。新マクロライド系抗生剤 JM は心臓に対し抑制的に作用し、同系の抗生剤 SPM および OM とは異つた作用を呈したことは興味深い問題である。家兎耳殻血管、裏後肢血管に対する作用を観察した結果、JM は低濃度では専ら拡張的に作用し、高濃度に至ると拡張後著明な収縮作用が認められ

た。本薬による拡張作用は Adrenaline および Atropine により影響を受けなかつたことから末梢血管筋の麻痺作用により惹起されるものと思われた。SPM は末梢血管に対し凡そ JM の作用と似た拡張作用がみられたが、本作用は Adrenaline と拮抗したことから自律神経の末梢に作用しているものと思われた。OM は JM および SPM と全く相異し収縮作用がみられた。これら3薬物の末梢血管に対する作用を生体内において観察した結果摘出家兎耳殻血管並に墓後肢血管の成績と一致し、JM および SPM は拡張、OM は収縮作用を示し、*in vivo*, *in vitro* でも同様の結果であつた。中塚⁷⁾によると、EM は末梢血管に対し収縮作用、荒谷等⁹⁾は SPM は拡張作用と報告しマクロライド系抗生剤の末梢血管に対する作用は一様ではない。

以上循環器系に対する JM の作用を観察した結果から、JM の降圧の主因は末梢血管筋の麻痺による拡張によるものであろうと推定する。

結 論

JM の循環器系に対する作用を観察し、次の結論を得た。

1. JM は犬血圧に対し持続性の降圧作用を示す。その作用機序は末梢血管の拡張によるものである。
2. SPM および OM は著明な降圧作用を示す。その作用機序は体内ヒスタミン様物質の遊離に基くものと思われる。
3. JM は末梢血管に対し、拡張的に作用する。

稿を終るに臨み、本実験のため JM, OM を提供下さいました山之内製薬株式会社に深謝の意を表します。

文 献

- 1) UMEZAWA, H.; Y. OKAMI, T. OSONO, Y. OKA, S. WATANABE, Y. NUMAZAKI, K. MORIYAMA, H. ISHIDA & K. SUZAKI:
A new antibiotic, Josamycin. I. Isolation and physico-chemical characteristics, *J. Antibiotics, Ser. A* 10: 174~180, 1967
- 2) 大藪卓, 矢野邦一郎: マウス皮下感染を利用する抗菌性物質のスクリーニング. *モダンメディア* 13: 121~126 1967
- 3) 中沢昭三, 川辺晴英, 大槻雅子, 石山正光, 垣田敬治, 木村圭子, 新抗生物質 Josamycin に関する細菌学的研究. 第16回日本化学療法学会(総会抄録) P 64, 1968
- 4) 山之内製薬株式会社: JOSAMYCIN. 1~26 1968
- 5) 山田重男, 馬屋原敬民, 松本朋徳, 松尾勝一: 2, 3 Colistine 誘導体の Histamine 様物質の遊離作用について. *日本薬理学雑誌* 59: 126 § ~ 127 §, 1963
- 6) AMANN, Von R.: Akute Nebenwirkungen basischer Antibiotica durch Histamin-Freisetzung, *Arzneimittel-Forschung* 12: 887~890 1962
- 7) 中塚正行: 抗生物質の薬理作用. *医学のあゆみ* 56: 285~293, 1956
- 8) YAMADA, S. & H. KAWAGUCHI,: Pharmacological Studies on Danomycin, A new antibiotic *Ser. A* 17: 48~56, 1964
- 9) 荒谷春恵, 山中康光, 大西黎子, 建石英樹: Acetylspiramycin に関する薬理学的研究. *J. Antibiotics, Ser. B* 19: 379~382, 1966
- 10) 岩沢武彦, 木戸勉: Josamycin に関する臨床的ならびに基礎的研究. 第1回ジョサマイシン研究打合せ会抄録集 3~4, 1968

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON JOSAMYCIN, A NEW ANTIBIOTIC

I. COMPARATIVE STUDIES ON THE CARDIOVASCULAR ACTIONS OF JOSAMYCIN AND MACROLIDE ANTIBIOTICS

TORU EGASHIRA, MASAKO SEKI, HAJIME TAKASHIMA & TADAMORI ARAHARA

Department of Second Pharmacology, School of Medicine, Showa University

(Director: Prof. KAZUYA KAMIJO)

YOSHIE TOYOSHIMA, YOSHIMASA KAWAHARA,

YOSHIE TOKUCHI & MARIKO NAKANO

(Director: Prof. SHIGEO YAMADA)

Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Showa University

Study was made on the cardiovascular effect of the macrolide antibiotics, josamycin, spiramycin and oleandomycin.

- 1) Josamycin showed lasting hypotensive effect in dogs. The effect was due to peripheral vasodilation.
- 2) Spiramycin and oleandomycin also exhibited marked hypotensive effect, which could be attributed to the liberation of histamine.
- 3) Josamycin had dilating action on peripheral blood vessels.