

Clindamycin (7-Chlorolincomycin) に関する薬理学的研究

中塚正行 荒谷春恵 中川 晃・山中康光
河野静子・大西黎子
広島大学医学部薬理学教室
(主任：中塚正行教授)

はじめに

Lincomycin の新しい誘導体¹⁾である 7-Chlorolincomycin は、Lincomycin の抗菌像²⁾にくらべ、広領域の微生物に作用し、しかも *in vitro* における MIC が低いばかりでなく、生体内抗菌作用も経口投与例で約 2 倍と報告³⁾されている。

その薬理作用については、急性、亜急性および慢性毒性ならびに催奇形作用等について報告され⁴⁾、LD₅₀⁵⁾は静脈内投与 - 245 mg/kg (マウス)、腹腔内投与 - 361 mg/kg (マウス) および経口投与 - 2,618 mg/kg (ラット) であり、概して毒性の少ない抗生物質であることが述べられているほかは、一般薬理作用等についての詳細な報告には接しない現状である。

著者らは 7-Chlorolincomycin 入手の機会を得たので、一般薬理作用を検討し、以下に述べるような成績を得た。さらに、先に報告した Lincomycin^{6) 7)}のそれと比較検討した。

I. 実験材料ならびに実験方法

供試動物：体重 150 g 前後の健常ガマ (実験期間 1 ~ 5 月)、体重 2.5 kg 前後の健常雄性ウサギおよび体重 400 g 前後の健常雄性モルモットを用いた。

供試薬物：7-Chlorolincomycin (7-CILCM) (Upjohn), Atropine sulfate (At) (東京化成), Histamine dihydrochloride (Hist) (和光純薬), Acetylcholine chloride (Ach) (第一製薬), Barium chloride (Ba) (石津製薬) および Urethane (和光純薬) をそれぞれ要に臨み栄養液に溶解し、実験に供した。なお、7-CILCM 溶解後 12 時間を経過したものは使用しなかつた。

心臓についての実験は、ガマ摘出心臓では塩谷三法⁸⁾ならびにモルモット心房標本は常法により、それぞれ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第 II 誘導により、心電計 (日本光電製 MC-11 型) を用いて記録した。薬物は耳静脈より注射した。

摘出ウサギおよびモルモット腸管についての実験は、動物を放血致死させ、廻盲部附近の小腸片を、MAGNUS 法⁹⁾により、その自動運動を煤紙上に描記させた。

血管についての実験は、KRAWKOW-PISSEMSKI 法¹⁰⁾により摘出ウサギ耳殻血管灌流量 (1 分間) を測定し、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速度で 0.5 ml 注入し、薬物濃度は注入時のそれで表わした。

呼吸および血圧についての実験は、常法にしたがい、Urethane (1.5 g/kg) 麻酔ウサギの総頸動脈圧および呼吸運動を煤紙上に描記させた。薬物量は 0.5 ml/kg を超えないようにし、耳静脈より注入した。

II. 実験成績

1. 心臓に及ぼす影響

摘出ガマ心臓、摘出モルモット心房標本およびウサギ心電図に対する 7-CILCM の影響を検討し、つぎの成績を得た。

a. 摘出ガマ心臓

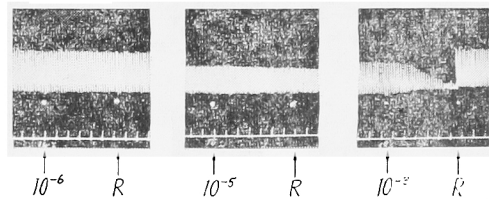
7-CILCM 10^{-9} ~ 2×10^{-2} g/ml Ringer 液灌流時の心運動 (振幅ならびに搏動数) は、図 1 にしめすように、 10^{-4} g/ml およびそれ以下の濃度適用例では自動運動にはほとんど影響を与えなかつた。 10^{-3} g/ml およびそれ以上の濃度適用例では振幅は漸次減少したが、心搏動数にはほとんど変化はみられなかつた。

このような 7-CILCM の心運動抑制作用は、Ringer 液の再灌流により比較的速やかに回復した (図 1)。

b. 摘出モルモット心房標本

7-CILCM 10^{-9} ~ 10^{-2} g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット心房標本の自動運動 (振幅および搏動数) は、図 2 にしめすように、 10^{-5} g/ml およびそれ以下の濃度適用例では自動運動にほとんど影響を及ぼさなかつた。

Fig. 1 Effect of 7-chlorolincomycin on the excised heart of toad.



2×10^{-5} g/ml およびそれ以上の濃度適用例では振幅は漸次減少したが搏動数にはほとんど変化をみとめなかつた。このような抑制作用は、濃度にほぼ比例して持続性であつたが、Tyrode 液で洗滌後比較的速やかに回復した (図2)。

c. ウサギ心電図

7-CILCM 1~20 mg/kg 適用ウサギの心電図は各棘波の形状および R-R 間隔にはほとんど変化はみとめられなかつた (図3)。

以上のように、7-CILCM は心臓に対し、著明な作用を与えないが、摘出ガマ心臓に対しては 10^{-3} g/ml 摘出モルモット心房標本に対しては 2×10^{-3} g/ml 適用例で抑制作用をしめた。

このような心臓運動抑制作用は、栄養液で洗滌すると暫時のち回復した。また、ウサギ心電図 (20 mg/kg) にはほとんど影響を与えなかつた。

2. 腸管に及ぼす影響

摘出ウサギおよびモルモット腸管に対する 7-CILCM の影響を検討し、つぎの成績を得た。

a. 単独作用

i. 摘出ウサギ腸管

7-CILCM 10^{-8} ~ 10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出ウ

Fig. 2 Effect of 7-chlorolincomycin on the excised atrium of guinea pig.

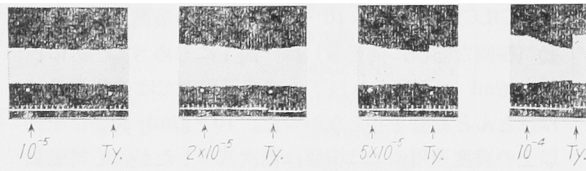


Fig. 3 ECG (II-lead) of the rabbit applied 7-chlorolincomycin.

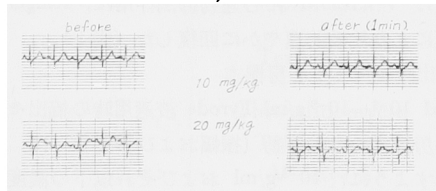
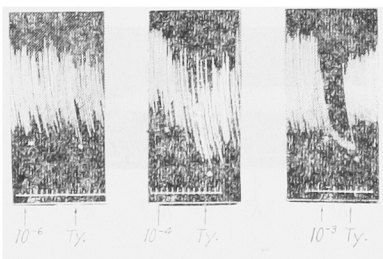


Fig. 4 Effect of 7-chlorolincomycin on the excised intestine of rabbit.



サギ腸管運動 (振幅および筋緊張) は、図4にしめすように、 10^{-7} g/ml 適用例では自動運動には影響を与えなかつた。 10^{-7} ~ 10^{-6} g/ml 適用例では、筋緊張は軽度ながら上昇し、 10^{-4} g/ml およびそれ以上の濃度適用例では、筋緊張は漸次下降し、その度はほぼ適用量に比例し、 10^{-3} g/ml 適用例では振幅もあきらかに減少した。

このような腸管運動抑制作用は、Tyrode 液で洗滌することにより速やかに回復した (図4)。

ii. 摘出モルモット腸管

7-CILCM 10^{-8} ~ 2×10^{-3} g/ml 適用時の摘出モルモット腸管運動 (筋緊張) は、図5にしめすように、 5×10^{-5} g/ml およびそれ以下の濃度適用例では自動運動に影響を与えなかつた。 10^{-4} g/ml およびそれ以上の濃度適用例では、筋緊張は下降し、その度は適用量にほぼ比例していた。

このような腸管運動抑制作用は、Tyrode 液で洗滌すると比較的速やかに回復した (図5)。

b. 1, 2 薬物との伍用

図6 7にしめすように、摘出ウサギまたはモルモット腸管に 7-CILCM 10^{-4} ~ 10^{-3} g/ml を適用し、筋緊張が低下した際に、Ach 10^{-6} ~ 5×10^{-5} g/ml, Hist 10^{-6} ~ 5×10^{-5} g/ml および Ba 2×10^{-5} ~ 2×10^{-4} g/ml を適用した際の腸管運動亢進作用は、各単独適用例にくらべ、減弱または消失した。

このような 7-CILCM と Ach など腸管運動亢進作用物質との間の拮抗作用は、7-CILCM の濃度が高い場合および Ach などの薬物の濃度が低い場合がより著明であつた。

以上のように、7-CILCM は腸管に対し著明な作用を

Fig. 5 Effect of 7-chlorolincomycin of the excised intestine of guinea pig.

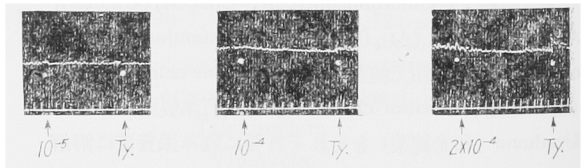


Fig. 6 Effect of 7-chlorolincomycin (10^{-3}) on the excised intestine of rabbit.

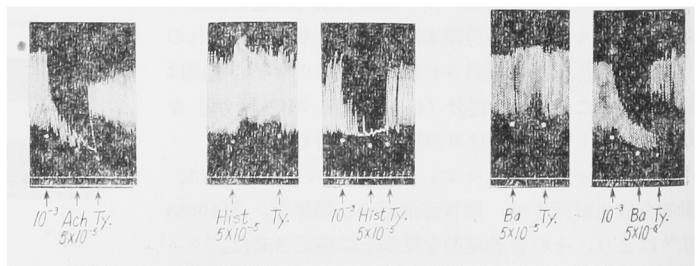
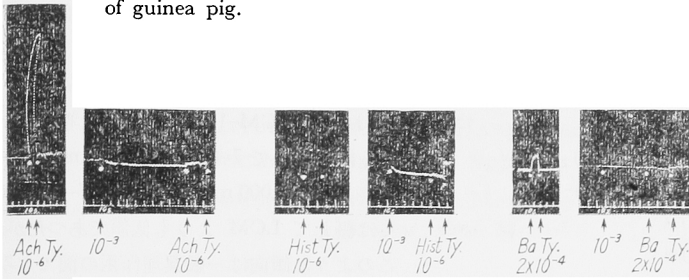


Fig. 7 Effect of 7-chlorolincomycin (10^{-3}) on the excised intestine of guinea pig.



しめさないが、摘出ウサギ腸管に対しては亢進 (10^{-6} g/ml), 抑制 (10^{-4} g/ml) および摘出モルモット腸管に対しては抑制 (10^{-4} g/ml) 作用をしめしたが、このような作用は栄養液で洗滌することにより、比較的速やかに回復した。つぎに、腸管運動抑制作用は Ach, Hist および Ba の腸管運動亢進作用に対し拮抗した。

3. 血管に及ぼす作用

摘出ウサギ耳殻血管に及ぼす 7-CILCM の影響を検討し、つぎの成績を得た。

7-CILCM 10^{-8} ~ 10^{-2} g/ml Locke 液適用時の血管灌流量 (1 分間) は、図 8 9 にしめすように、適用前 40 滴/分に対し、 10^{-8} ~ 10^{-7} g/ml 適用例では 40 滴/分で全く変化はみとめられなかつた。

これに対し、 10^{-6} g/ml-40.3 滴/分、 10^{-5} g/ml-42 滴/分、 10^{-4} g/ml-42.5 滴/分、 10^{-3} g/ml-47 滴/分 および 10^{-2} g/ml-52 滴/分 であり、適用量にはほぼ比例して灌流

Fig. 8 Effect of 7-chlorolincomycin on the ear vessels of rabbit.

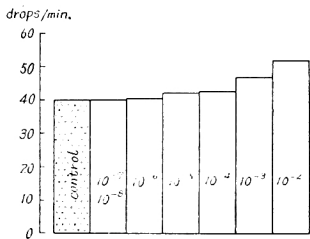
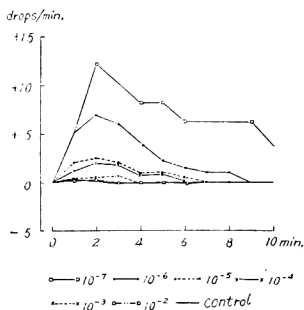


Fig. 9 Effect of 7-chlorolincomycin on the ear vessels of rabbit.



量は増加した。その際の灌流量の時間的経過は、各適用例ともほぼ 2 分後を peak とし、時間の経過とともに減少し、6~10 分後にはほぼ回復した。

以上のように、7-CILCM はウサギ耳殻血管灌流量に対し著明な作用をしめさないが、 10^{-5} g/ml 以上で拡張作用をしめし、このような作用は一過性であつた。

4. ウサギ呼吸ならびに血圧に及ぼす影響

a. 単独作用

7-CILCM 1~100 mg/kg を Urethane 麻酔ウサギの耳静脈より適用した際の血圧の消長は、図 10 にしめすように、1~2 mg/kg 適用例ではほとんど影響はみとめられないが、5 mg/kg 適用例では 11.1 (4~22) mmHg 下降し、3~4 分後にはほぼ回復した。10 mg/kg 適用例では 13.0 (5~18) mmHg 下降し、7~8 分後にはほぼ回復した。20 mg/kg 適用例では 14.6 (5~23) mmHg 下降し、7~8 分後にはほぼ回復した。50 mg/kg 適用例では 54 mmHg 下降し、このような血圧の下降は持続性であり、約 23 分後に回復の傾向をしめた。

いづれ、呼吸の消長は 1~5 mg/kg 適用例ではほとんど影響はみとめられないが、10~50 mg/kg 適用例では一過性軽度の呼吸抑制作用がみとめられた。

b. Atropine 前処置および迷走神経切断の場合

At. 1 mg/kg を耳静脈より適用して血圧が一定した後、7-CILCM 50 mg/kg を適用すると、血圧は 19 mmHg 下降し、約 5 分後に回復し、100 mg/kg 適用例では 29 mmHg 下降し、約 25 分後には回復した。

つぎに、両側迷走神経切断後血圧が一定となつた後に、7-CILCM 50 mg/kg を適用すると血圧は 27 mmHg 下降し、約 12 分後に回復した。なお、At 前処置または迷走神経切断のいずれの場合にも、7-CILCM による呼吸の一過性の抑制作用は軽減の傾向がみられた。

以上のように、ウサギの呼吸、血圧に対し 7-CILCM は小量では著明な作用をしめさないが、中等量以上で呼吸-抑制 (10 mg/kg)、および血圧-下降 (5 mg/kg)、作用

Fig. 10 Effect of 7-chlorolincomycin on the respiration and blood pressure of the rabbit.

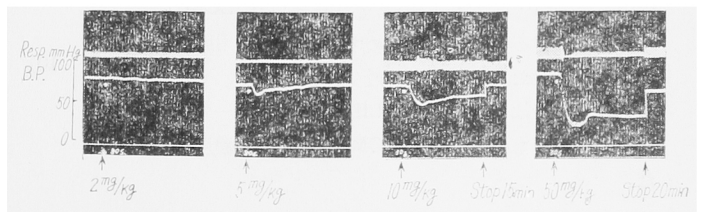


Table 1. Some pharmacological properties of 7-chlorolincomycin

		7-Chloro- lincomycin	Lincomycin
Heart	(toad)	inhibited 10^{-3}	10^{-3}
Atrium	(guinea pig)	inhibited 2×10^5	
ECG	(rabbit)	none	20 mg/kg
Intestine	(rabbit)	stimulated 10^{-6}	10^{-3}
	(guinea pig)	inhibited 10^{-4}	
Perfusion	(rabbit)	dilated 10^{-5}	10^{-3}
Blood pressure	(rabbit)	fallen	5 mg/kg
Respiration	(rabbit)	inhibited	10 mg/kg
			20 mg/kg (none)

をしめしたが、Atropine の前処置および両側迷走神経切断により、血圧下降作用および呼吸抑制作用は軽減される傾向がみとめられた。

総括ならびにむすび

Lincomycin の新誘導体の 1 つである 7-Chlorolincomycin の薬理作用について、摘出臓器(心臓、腸管、血管)ならびに呼吸、血圧および心電図に及ぼす影響を検討し、上述の成績を得た。

表 1 にしめすように、作用および最少作用濃度は、摘出ガマ心臓-抑制 (10^{-3} g/ml) 摘出モルモット心房標本-抑制 (2×10^{-3} g/ml) 摘出ウサギ腸管-亢進 (10^{-6} g/ml) および抑制 (10^{-4} g/ml) 摘出モルモット腸管-抑制 (10^{-4} g/ml) 摘出ウサギ耳殻血管-拡張 (10^{-3} g/ml) ウサギ血圧-下降 (5 mg/kg) ならびに呼吸-抑制 (10 mg/kg) であった。なお、ウサギ心電図 (20 mg/kg) では影響がみとめられなかつた。

以上の諸作用のうち、摘出腸管に対する抑制作用は Ach, Hist および Ba の腸管運動亢進作用と拮抗し、それらは両薬物の濃度間に逆関係がみられた。

他方、血圧下降作用は Atropine の前処置および両側迷走神経切断により軽減の傾向がみられた。したがって、7-CILCM は自律神経系に対し Cholinergic な作用をしめす場合もあるが、いつぼう高濃度または大量適用時には筋自体に対し麻痺的な作用をしめすものと考えられる。

ところで、著者らは、先に Lincomycin の薬理作用について報告^{6),7)}したが、いまそれらと 7-CILCM のそれとを比較すると、表 1 にしめすように、作用態度は同一傾向であった。いつぼう、最少作用濃度は、ガマ心臓および血圧では LCM と 7-CILCM とは同一であるのに対し、他のものでは 7-CILCM のほうが低濃度であった。

さきに述べたように、LD₅₀⁵⁾ はマウス静脈内投与で 7-CILCM-245 mg/kg および LCM-214 mg/kg。

マウス腸腔内投与で 7-CILCM-361 mg/kg および LCM-1,000 mg/kg ならびにラット経口投与で 7-CILCM-2,618 mg/kg および LCM-4,000 mg/kg であり、7-CILCM では概して LCM よりも低値であったが、このような傾向は一般薬理作用の面でもみられる場合があつた。

しかしながら、7-CILCM の上述の最少作用量は *in vitro* における最小発育阻止濃

度²⁾ (Gram 陽性菌に対し 0.064~0.125 mcg/ml) および臨床応用の際の最高血中濃度 (150 mg/個体, 1 回-2.8 mcg/ml~500 mg/個体, 1 回-6 mcg/ml) にくらべ、はるかに高濃度である。したがって、7-Chlorolincomycin は Cholinergic な作用および筋麻痺作用をしめすが、治療量では一般薬理作用よりみて、ほとんど作用のない抗生物質と思惟する。

引用文献

- MASON, D.J.: 7-Chlorolincomycin, U-21, 251F, Phase II Medical Brochure: 6, June 7, 1967
- MASON, D.J.: 7-Chlorolincomycin, U-21, 251F, Phase II Medical Brochure: 7-10, June 7, 1967
- GRADY, J.E. & C. LEWIS: 7-Chlorolincomycin, U-21, 251F, Phase II Medical Brochure: 12-13, June 7, 1967
- FEENSTRA, E.S.: 7-Chlorolincomycin, U-21, 251F, Phase II Medical Brochure: 115, June 7, 1967
- GRADY, G.E.: 7-Chlorolincomycin, U-21, 251F, Phase II Medical Brochure: 18, June 7, 1967
- 荒谷春恵, 山中康光, 檜垣雄三郎, 広実利夫, 橋本孝夫, 中川辰男: Lincomycin に関する薬理学的研究。J. Antibiotics, Ser. B 18, 61~63, 1965
- 中塚正行: 抗生物質の薬理作用, 医学のあゆみ, 56, 285~293, 1966
- 塩谷 Acta Med. Keijo, 12, 197, 1924
- MAGNUS, R.: Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflügers Arch. ges. Physiol., 102, 123~151, 1904
- KRAWKOW, N.P.: Über die Wirkung von giften auf die Gefäße isolierter Fischkiemen. Pflügers Arch. ges. Physiol., 151, 583~603, 1913

A PHARMACOLOGICAL STUDY OF CLINDAMYCIN IN ANIMALS

MASAYUKI NAKATSUKA, HARUE ARATANI, AKIRA NAKAGAWA,
YASUMITSU YAMANAKA, SHIZUKO KONO & REIKO OHNISHI

Department of Pharmacology, Hiroshima University, School of Medicine
(Director: Prof. MASAYUKI NAKATSUKA)

Abstract

Pharmacological effects of clindamycin on respiration, blood pressure, and excised organs (heart, intestine and blood vessels) of animals were studied.

The drug minimum concentrations (on average) effective on the movement of various excised organs were determined. The results obtained were: deceleration of the toad heart at 10^{-3} g/ml, deceleration of the guinea pig atrium at 2×10^{-3} g/ml, acceleration of the rabbit intestine at 10^{-6} g/ml and its deceleration at 10^{-4} g/ml, deceleration of the guinea pig intestine at 10^{-4} g/ml, and dilation of the rabbit ear vessels at 10^{-5} g/ml.

In the rabbit, a fall of blood pressure and a respiratory deceleration were noted at the dosage levels of 5 mg/kg and 10 mg/kg, respectively, but no change in electrocardiogram was observed even at 20 mg/kg.