

3', 4'-Dideoxykanamycin B に関する薬理学的研究

荒谷 春恵・山中 康光・河野 静子

大西 黎子・建石 英樹

広島大学医学部薬理学教室

はじめに

Kanamycin の不活性化機序¹⁻²⁾に端を発して、研究開発された 3', 4'-dideoxykanamycin B³⁾ は緑膿菌や耐性菌にも有効であり、さらに Gram 陽性菌や Gram 陰性菌に対しても有効性がきわめて高いことが報告されている。

いつぼう、その薬理作用～毒性⁴⁾について、LD₅₀ はマウスで 496.8 mg/kg (im), 612.0 mg/kg (ip) および 83.5 mg/kg (iv) であり、kanamycin や aminodeoxykanamycin などよりもやや小さい値である。薬理作用については小枝らにより報告されている。

私どもは dideoxykanamycin B 入手の機会を得たので、その一般薬理作用を検討し、すでに報告した aminoglycoside 系抗生物質-kanamycin⁵⁻⁹⁾ などと比較した。

実験材料および実験方法

1. 供試動物：体重 20 g 前後のトノサマガエル (実験期間 7 月～8 月)、体重 2 kg 前後の健常雄性ウサギ、体重 300～700 g の健常雄性モルモット、体重 200 g 前後の wistar 系健常雄性ラットならびに体重 200 g 前後の非妊および体重 250 g 前後の妊娠 (20 日) ラットを用いた。

2. 供試薬物：3', 4'-dideoxykanamycin B (DKB) (明治製薬)、atropine sulfate (atropine) (東京化成)、histamine dihydrochloride (histamine) (和光純薬)、acetylcholine chloride (ACh) (第一製薬)、barium chloride (BaCl₂) (石津製薬) および pentobarbital sodium (大日本製薬) をそれぞれ要に臨み栄養液に溶解して実験に用いた。

なお、DKB は溶解後 24 時間を経過したものは用いなかった。

3. 心臓についての実験は、摘出カエル心臓では塩谷三法ならびに摘出モルモット心房標本では MAGNUS 法により 95% O₂, 5% CO₂ 混合気を通じ温度 30°C の TYRODE 液中に懸垂し、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常法にしたがい、ウサギを背位に固定し充分安静となつた後に実験を開始した。薬物は耳静脈から注射し、そのさい液量は 1 ml を超えないようにした。薬物適用直後から 10 分までの心電図 (II 誘導) を日本光電製心電計を用いて記録紙上に

描記させ、薬物適用前のそれと比較した。

4. 摘出ウサギおよびモルモット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、開腹し回盲部付近の小腸片を切除し、腸内容を TYRODE 液で洗滌後 (ウサギの場合)、氷室に保存したものについて、要に臨みその小腸片を MAGNUS 法により自動運動または筋緊張を煤紙上に描記させた。

5. 血管についての実験は、摘出ウサギ耳殻血管灌流量を 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注意しながら、0.5 ml を注入し、薬物濃度は注入時のそれに表示した。つぎにウサギ皮膚血管透過性は SOUDI の方法にしたがい、前日エバクリームで除毛しておいたウサギの腹部に薬物 0.1 ml を皮内注射し、直径 7～10 mm の丘疹を作り、その直後にあらかじめ 37°C に温ためておいた 1% trypan blue A の 4.0 ml/kg を耳静脈から注射し、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観察し、判定は迫田の基準にしたがい、薬物量は丘疹内総量で表示した。

6. 摘出モルモット気管筋についての実験は、撲殺したモルモットの全気管を摘出し、RINGER 液で充分洗った後、余分の筋肉をできるだけ除き、環状に 1～2 mm 幅に缺で切断し、7～8 個の環を糸で連鎖状につなぎ、気管環連鎖標本を作り、MAGNUS 法によりその筋緊張を煤紙上に描記させた。

7. 摘出ラット子宮についての実験は、成熟非妊ラットまたは妊娠ラットを放血致死させた後、子宮を摘出し RINGER-LOCKE 液中に入れ氷室に保存し、要に臨みその小片 (1～2 cm) を MAGNUS 法によりその自動運動を煤紙上に描記させた。

8. ウサギ血圧および呼吸についての実験は、常法にしたがい総頸動脈圧および呼吸を煤紙上に描記させ、薬物は大腿静脈からカニューレを通じて適用し、注入薬物量は 0.5 ml/kg とした。なおウサギは pentobarbital 30 mg/kg (iv) で麻酔した。

9. 連続適用ラットの体重、尿量および尿中電解質排泄量ならびに尿所見については、ラットを採尿ケージ内であらかじめ 3～4 日間飼育後、DKB 25, 50 および

100 mg/kg を毎日 1 回 7 日間背部皮下に注射した。体重の測定および尿（蓄尿）の採取は毎朝一定の時刻に行ない、同時に毎日の新鮮尿についてヘマコンビスティックスケトスティックス（Ames 社）およびウロペレット“u”（医学書院器械社）を用いて pH、ブドウ糖、蛋白質、潜血、ケトン体およびウロビリノーゲンをそれぞれ測定した。また採取した蓄尿を 200~500 倍に希釈して炎光光度計（日立 FPF-II）を用いて、Na および K の濃度を測定した。

実験成績

1. 心臓に及ぼす影響

摘出カエル心臓、摘出モルモット心房およびウサギ心電図に対する DKB の影響を検討した。

a. 摘出カエル心臓

DKB 10^{-7} ~ 10^{-8} 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、Fig.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、自動運動にほとんど影響を与えなかつた。 5×10^{-4} g/ml およびそれ以上の濃度適用例では、適用濃度にはほぼ比例して振幅は減少したが、拍動数にはほとんど変化はみられなかつた。このような作用は RINGER 液を再灌流すると暫時の後に回復した。

Atropine 10^{-5} g/ml 前処置後、DKB 5×10^{-4} g/ml 適

用例では、Fig.2 にしめすように振幅の減少がみられ、DKB 単独の場合とほとんど同一程度であつた。

b. 摘出モルモット心房

DKB 10^{-7} ~ 5×10^{-5} g/ml TYRODE 液適用時の摘出モルモット心房の自動運動（振幅および拍動数）は、Fig.3 にしめすように 2×10^{-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与えなかつた。 5×10^{-5} g/ml 適用例では振幅の軽度減少がみられたが、拍動数にはほとんど変化はなかつた。このような作用は TYRODE 液で洗滌すると速やかに回復した。

c. ウサギ心電図

DKB 1~100 mg/kg 適用時のウサギ心電図（II誘導）は、Fig.4 にしめすように 10 mg/kg およびそれ以下の量適用例では R-R 間隔、各棘波および波形に変化はみられないが、20 mg/kg 適用例では 2.5%、50 mg/kg および 100 mg/kg では 10% R-R 間隔が延長し、したがつて心拍数は減少した。

このような心拍数の減少は 1~2 分を Peak としてみられ、4~6 分後には回復した。その際の棘波や波形に変化はみられなかつた。

以上のように DKB は摘出心臓（カエル、モルモット）に対しその自動運動を抑制し、ウサギ心電図では徐脈の傾向がみられたが、このような作用は概して一過性であ

Fig.1 Effect of dideoxykanamycin B on the isolated heart of the frog

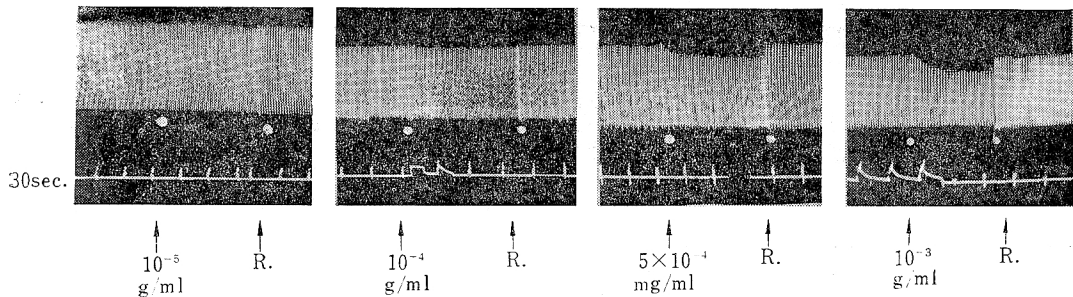


Fig.2 Effect of dideoxykanamycin B on the isolated heart of the frog (pretreated with atropine)

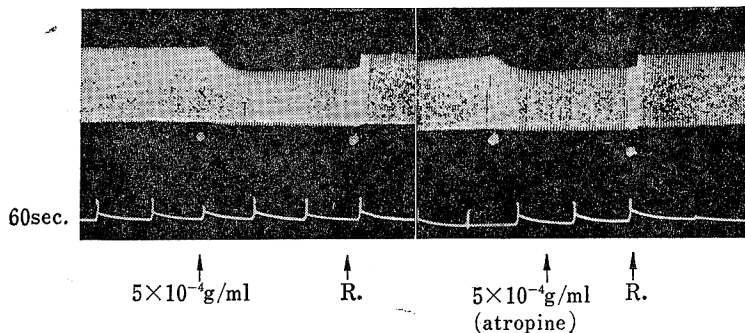


Fig.3 Effect of dideoxykanamycin B on the isolated atrium of the guinea-pig

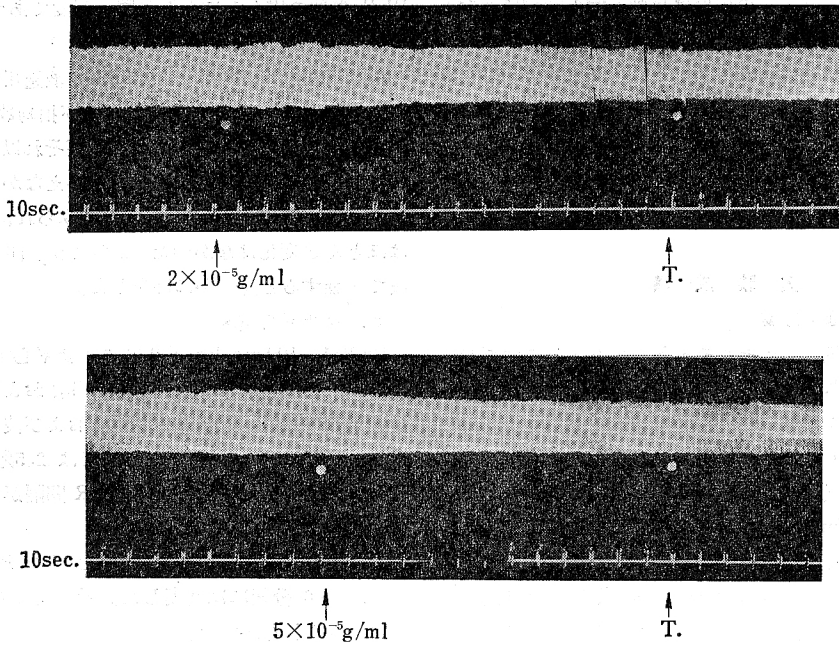
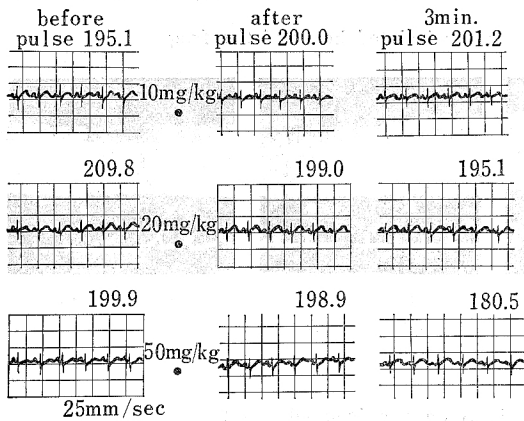


Fig.4 Effect of dideoxykanamycin B on ECG of the rabbit



り、いつぼう、atropineにより拮抗されなかつた。

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DKBの影響ならびに1, 2薬物との併用作用を検討した。

a. 単独作用

i. 摘出ウサギ腸管

DKB 10^{-8} ~ 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、Fig.5に示すように、 10^{-6} 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与えないが、 10^{-4} g/ml適用例では振幅が減少する場合もあつた。 2×10^{-4} g/mlおよび

それ以上の濃度適用例では濃度にほぼ比例して振幅は減少したが、筋緊張にはほとんど変化はみられなかつた。このような作用はTYRODE液で洗滌すると暫時の後に回復した。

ii. 摘出モルモット腸管

DKB 10^{-8} ~ 2×10^{-3} g/ml TYRODE液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は、Fig.6に示すように、いずれの濃度適用例でもほとんど影響を与えなかつた。

b. 1, 2薬物との併用作用

DKBとAchおよびhistamine(モルモット腸管)ならびにBaCl₂(ウサギ腸管)との併用作用を検討した。

Fig.7に示すように、Ach 5×10^{-10} ~ 10^{-8} g/ml適用による腸管の筋緊張上昇作用は、Ach 5×10^{-10} g/mlの作用はDKB 10^{-4} g/ml前処置により減弱したが、Ach 10^{-9} g/mlでは全く単独作用と同一程度であつた。つぎにAch 10^{-8} g/mlの作用はDKB 5×10^{-4} g/mlの前処置により減弱した。

Fig.8に示すように、histamine 10^{-7} g/mlの腸管の筋緊張上昇作用はDKB 10^{-4} g/mlの前処置によつて全く影響をうけなかつた。

Fig.9に示すように、BaCl₂ 10^{-5} および 5×10^{-5} g/mlによる腸管の筋緊張上昇作用は、DKB 5×10^{-4} g/mlの前処置によつて全く消失するか、わずかにみられるに過ぎなかつた。

以上のように、DKBは摘出ウサギ腸管に対しては自動

Fig.5 Effect of dideoxykanamycin B on the isolated intestine of the rabbit

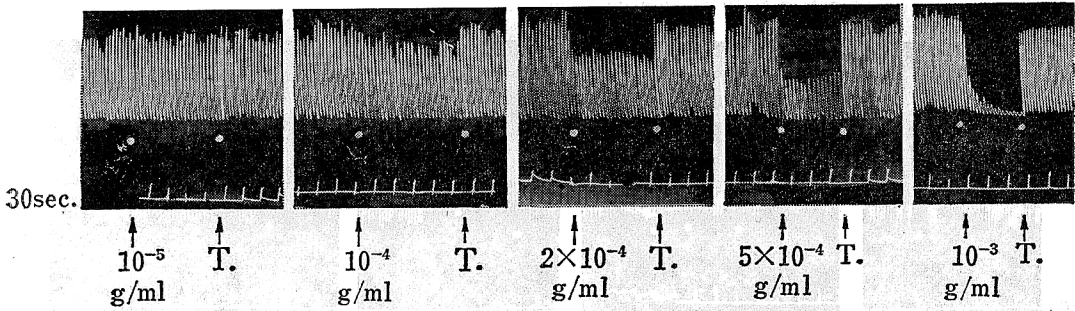


Fig.6 Effect of dideoxykanamycin B on the isolated intestine of the guinea-pig

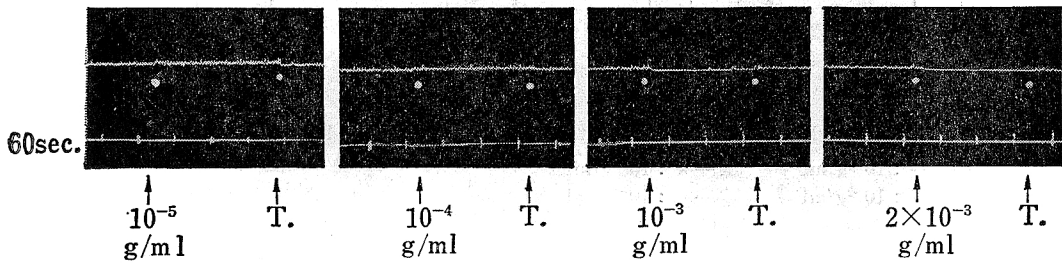


Fig.7 Effect of dideoxykanamycin B on the isolated intestine of the guinea-pig (combination with acetylcholine)

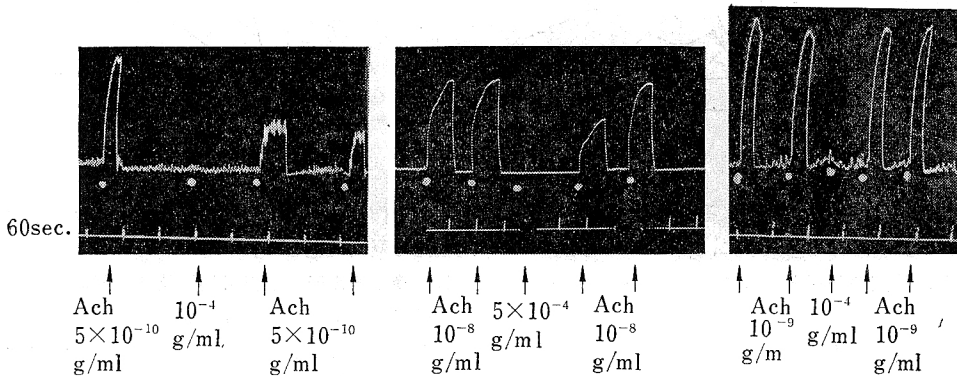
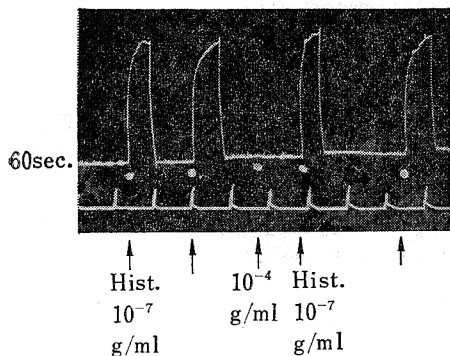


Fig.8 Effect of dideoxykanamycin B on the isolated intestine of the guinea-pig (combination with histamine)



運動を抑制したが、摘出モルモット腸管に対してはほとんど影響を与えなかった。

つぎに Ach および BaCl₂ の作用に対して、拮抗作用をしめたが、histamine との間には拮抗作用はみられなかった。

3. 血管に及ぼす影響

摘出ウサギ耳殻血管灌流量およびウサギ皮膚血管透過性に及ぼす DKB の影響を検討した。

a. 摘出ウサギ耳殻血管灌流量

DKB 10⁻⁷~10⁻¹g/ml LOCKE 液適用時の血管灌流量(1分間)は、Fig.10 にしめすように適用前-43 滴/分に対し、10⁻⁷~10⁻⁴g/ml 適用例では 43 滴/分に変化なく、10⁻³g/ml-0.5 滴/分、10⁻²g/ml-1.5 滴/分および 10⁻¹g/

Fig. 9. Effect of dideoxy-kanamycin B on the isolated intestine of the rabbit (combination with barium chloride)

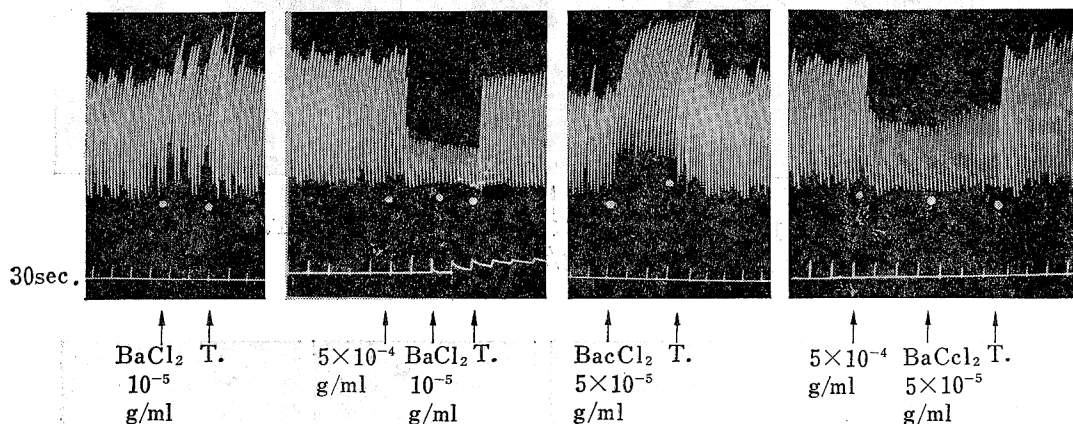
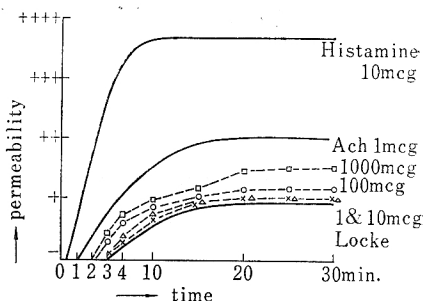
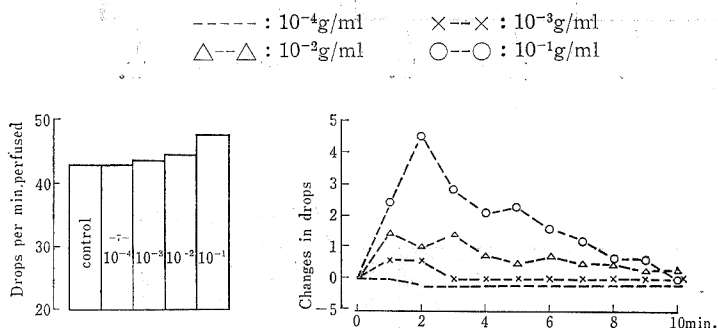


Fig. 10. Effect of dideoxykanamycin B on rabbit ear vessels

Fig. 11. Effect of dideoxykanamycin B on permeability of rabbit skin vessels



ml-4.5 滴/分と、それぞれ増加した。その際の灌流量の時間的経過は、Fig. 10 にしめすように、1~2 分後を Peak として増加し、時間の経過とともに回復し、3~10 分後にはほぼ回復した。

b. ウサギ皮膚血管透過性

DKB 1~1,000 mcg LOCKE 液適用時の色素透過度を、対照として LOCKE 液、さらに histamine 10 mcg および Ach 1 mcg のそれと比較した。Fig. 11 にしめすように、透過開始時間は対照例および DKB 1~10 mcg 適用例では 5 分および 100~1,000 mcg 適用例では 3 分であり、いずれの適用例でも透過開始時間は対照例と同一程度か、やや早くなる傾向がみられた。つぎに 30 分後の色素透過度は 1~10 mcg 適用例では対照例と同一程度であり、100 mcg および 1,000 mcg 適用例では適用量にはほぼ比例して透過度は対照例よりも大となつたが、Ach よりも軽度であつた。なお、透過態度は注射部位を中心に色素が透過し、histamine よりも Ach のそれにやや類似していた。

以上のように DKB は抽出血管灌流量を増加させ、こ

のような作用は一過性であつた。つぎにウサギ皮膚血管透過性を軽度亢進した。

4. 抽出モルモット気管筋に及ぼす影響

DKB 10^{-7} ~ 2×10^{-4} g/ml RINGER 液適用時の抽出モルモット気管筋の筋緊張は、Fig. 12 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、筋緊張はほとんど影響を与えないが、 2×10^{-4} g/ml 適用例では筋緊張は漸次下降し、RINGER 液で洗滌すると徐々に回復した。

以上のように DKB は抽出モルモット気管筋に対し、筋緊張を下降させた。

5. 抽出ラット子宮に及ぼす影響

DKB 10^{-8} ~ 10^{-4} g/ml RINGER-LOCKE 液適用時の非妊ラットの自動運動(振幅および筋緊張)は、Fig. 13 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影響を与えない。

いつぼう、 10^{-4} g/ml 適用例では筋緊張に著明な影響はみられないが、振幅は消失した。

つぎに妊娠ラット子宮の自動運動に対し、Fig. 14 にしめすように、 10^{-6} g/ml およびそれ以下の濃度適用例で

Fig.12 Effect of dideoxykanamycin B on the isolated trachea of the guinea-pig

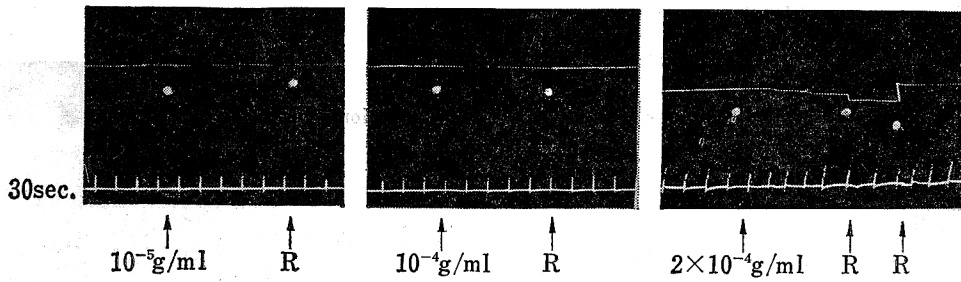


Fig.13 Effect of dideoxykanamycin B on the isolated uterus of the rat

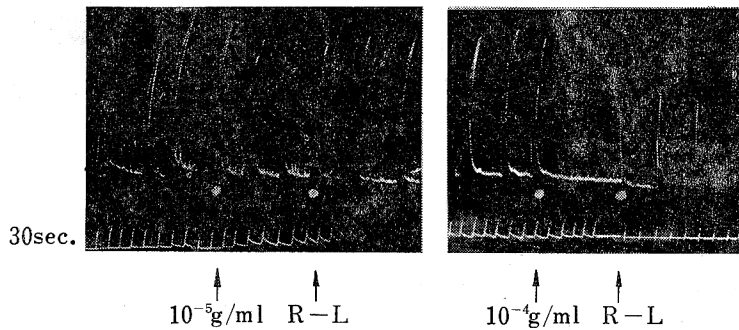


Fig.14 Effect of dideoxykanamycin B on the isolated uterus of the rat (pregnancy)

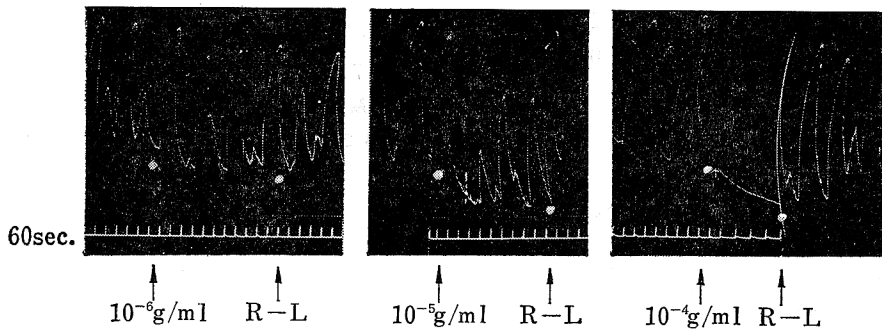
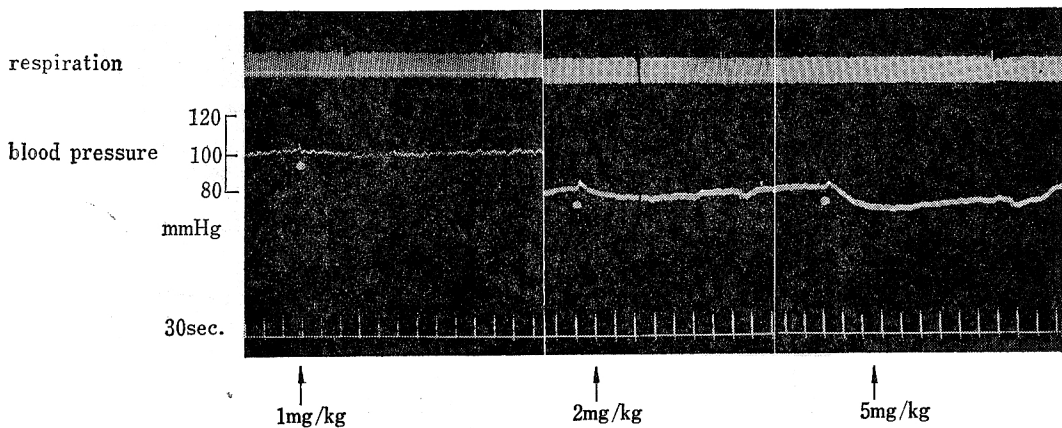


Fig.15 Effect of dideoxykanamycin B on the blood pressure and respiration of the rabbit



は自動運動に影響を与えないが、 10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml 適用例では振幅の消失および筋緊張が下降した。このような作用は RINGER-LOCKE 液で洗滌すると暫時の後に回復した。

以上のように、DKB は非妊および妊娠子宮に対し、自動運動を抑制した。

6. ウサギ血圧および呼吸に影響

a. 単独作用

Pentobarbital 30 mg/kg で麻酔したウサギの大腿静脈から DKB 0.2~10.0 mg/kg を適用した際の血圧の消長は、Fig.15~16 にしめすように、0.2~1.0 mg/kg 適用例では影響はみられないが、2.0 mg/kg-4.5 mmHg、5.0 mg/kg-9.5 mmHg および 10.0 mg/kg-15.0 mmHg とそれぞれ下降した。このような血圧の下降は5~12分後には回復した。

いつぼう、呼吸の消長は 0.2~10.0 mg/kg 適用例でほとんど変化はみられなかつた。

b. Atropine 前処置および両側迷走神経切断

Atropine 2 mg/kg を大腿静脈から適用して血圧が一定となつた後、DKB 10 mg/kg を適用すると、Fig.17 にしめすように血圧の下降は 12.7 mmHg であり、対照例の 15.0 mmHg にくらべ、やや下降の度が少なかつたが、ほぼ同一程度であつた。つぎに両側迷走神経を切断

Fig.16 Effect of dideoxykanamycin B on the blood pressure of the rabbit

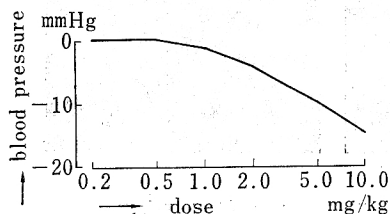


Fig.17 Effect of dideoxykanamycin B on the blood pressure and respiration of the rabbit (pretreated with atropine)

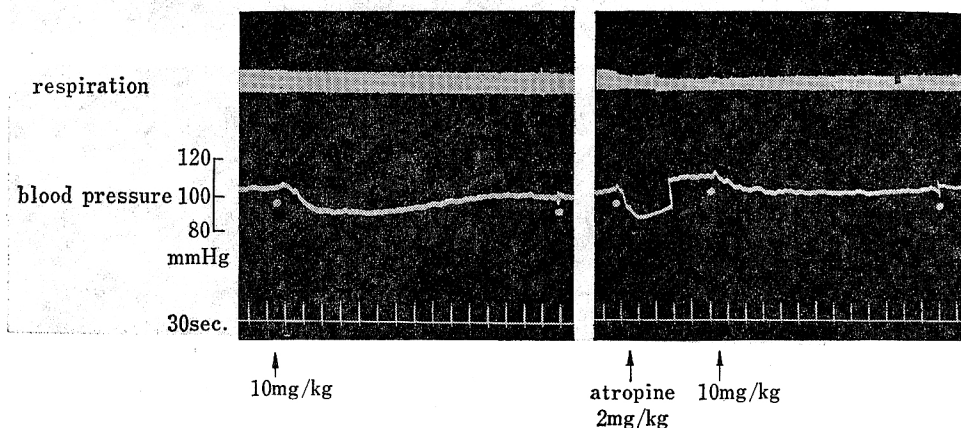
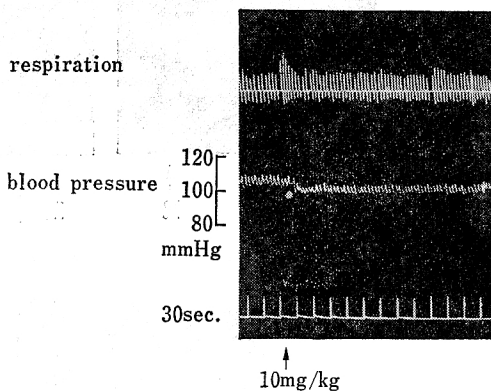


Fig.18 Effect of dideoxykanamycin B on the blood pressure and respiration of the rabbit (vagotomy)



して血圧が一定となつた後、DKB 10 mg/kg を適用すると、Fig.18 にしめすように血圧は 8.0 mmHg 下降し、対照例にくらべ軽度ではあるが、血圧下降の度は減少した。なお、いずれの場合も 5~10 分後には回復した。

以上のように、DKB はウサギの血圧を下降させ、atropine の前処置や両側迷走神経切断により血圧下降作用は減弱の傾向がみられた。呼吸に対しては全く影響はなかつた。

7. 7日間連続適用したラットの体重、尿量、尿中電解質排泄量および尿所見

DKB 25~100 mg/kg を連続7日間(皮下)適用した際のラットの体重増加量は、対照群-15.9g に対し、2.5 mg/kg 適用群-16.3g ではほぼ同一程度であつたが、50 mg/kg 適用群-8.4g および 100 mg/kg 適用群-2.7g であり、投与量にはほぼ比例して体重増加の度は減少した。しかしながら、薬物適用前よりも減少する例はなか

ットの体重の増加, 尿量, 尿中 Na, K 排泄量ならびに尿所見には概してみとむべき変化はないが, 100 mg/kg 適用群では体重増加量の減少, 尿中K排泄量の減少および潜血反応が陽性となる場合もあつた。しかしながら, このような変化は薬物適用中止後は回復した。

総括ならびにむすび

Kanamycin の耐性機序から出発して開発された 3', 4'-Dideoxykanamycin B の一般薬理作用を検討し, 上述の成績を得た。

DKB の作用とその最少作用量 (MED) は Table 3 にしめすように, 摘出カエル心臓-抑制 (5×10^{-4} g/ml), 摘出モルモット心房-抑制 (5×10^{-5} g/ml), ウサギ心電図 (II 誘導)-徐脈 (50 mg/kg), 摘出耳殻血管-拡張 (10^{-2} g/ml), ウサギ皮膚血管透過性-亢進 (100 mcg), 摘出ウサギ腸管-抑制 (2×10^{-4} g/ml), 摘出モルモット気管筋-抑制 (2×10^{-4} g/ml), 摘出ラット子宮-抑制 (10^{-4} g/ml-非妊, 10^{-5} g/ml-妊娠) およびウサギ血圧-下降 (5.0 mg/kg) であり, いづれ摘出モルモット腸管- 2×10^{-3} g/ml および呼吸-10 mg/kg で全く影響はみられなかつた。

以上の DKB の作用とその MED を Kanamycin⁵⁻⁹⁾ など他の aminoglycoside 系抗生物質のそれと比較すると, Table 4 にしめすように, 作用態度はほぼ同一であり, MED は血圧に対するものを除き同一程度かむしろ高値であつた。

ところで, DKB の大腸菌, 黄色ブドウ球菌ならびに緑膿菌に対する最少発育阻止濃度¹⁰⁾ (MIC) を 2.0 mcg/ml および成人に 50 mg/kg 1 回筋注時の最高血中濃度を 5 mcg/ml¹⁰⁾ として, 一般薬理作用での MED と比較すると, MED/MIC は 5~5,000, および MED/最高血

Table 3 Pharmacology of dideoxykanamycin B

LD ₅₀ (mouse, ip)	Action	MED
	612.0 mg/kg	
Blood pressure (rabbit)	fallen	5mg/kg
Respiration (")	none	10mg/kg
Heart ECG (")	bradycardia	50mg/kg
excised (guinea pig)	inhibited	5×10^{-5} g/ml
" (frog)	inhibited	5×10^{-4} g/ml
Vessel perfusion (rabbit)	dilated	10^{-2} g/ml
permeability (")	stimulated	100mcg
Intestine excised (guinea pig)	none	2×10^{-3} g/ml
" (rabbit)	inhibited	2×10^{-4} g/ml
Trachea excised (guinea pig)	inhibited	2×10^{-4} g/ml
Uterus excised (rat)	inhibited	10^{-4} g/ml
" (rat pregnancy)	inhibited	10^{-4} g/ml

Table 4 General pharmacology of some aminoglycoside antibiotics

LO ₅₀ (mouse, i. p.)	Dideoxykanamycin B	Kanamycin	Kanandomycin	Gentamicin	Vistamycin	Aminosidine
	612.0 mg/kg	1,800~2,700 mg/kg	830 mg/kg	375.0 mg/kg	2,050.2 mg/kg	750 mg/kg
Blood pressure (rabbit)	MED ↓	MED ↓	MED ↓	MED ↓	MED ↓	MED ↓
Respiration (")	5 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	80 mg/kg	20 mg/kg
Heart ECG (")	10 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	80 mg/kg	20 mg/kg
excised (rabbit or guinea pig)	50 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	100 mg/kg	10 mg/kg
" (frog or toad)	5×10^{-5} g/ml	2×10^{-5} g/ml	2×10^{-5} g/ml	10^{-3} g/ml	10^{-3} g/ml	10^{-3} g/ml
Vessel perfusion (rabbit)	5×10^{-4} g/ml	10^{-3} g/ml	10^{-6} g/ml	2×10^{-4} g/ml	10^{-4} g/ml	5×10^{-6} g/ml
permeability (")	10^{-2} g/ml	10^{-5} g/ml	10^{-1} g/ml	10^{-2} g/ml	10^{-1} g/ml	10^{-2} g/ml
Intestine excised (guinea pig)	100 mcg	0.1 mcg	1 mcg	1,000 mcg	10 mcg	10 mcg
" (rabbit)	none	10^{-5} g/ml	10^{-5} g/ml	↓	none	10^{-4} g/ml
	2×10^{-3} g/ml	2×10^{-4} g/ml	10^{-6} g/ml	2×10^{-4} g/ml	10^{-2} g/ml	
	2×10^{-4} g/ml	10^{-4} g/ml	10^{-4} g/ml	↓	5×10^{-4} g/ml	

中濃度は 2~2,000 であった。

以上のような DKB の作用のうち循環系に対する作用では、血圧下降、心臓抑制、血管拡張作用がみられ、atropine の前処置により摘出心臓抑制作用および血圧下降作用は著明な影響をうけないが、両側迷走神経の切断により血圧下降の度はやや減弱した。

つぎに平滑筋に対する作用では、摘出腸管、気管筋および子宮の筋緊張を下降させた。

そこで腸管について Ach, histamine および BaCl₂ との併用作用を検討し、DKB と Ach および BaCl₂ との間には軽度ながら拮抗作用があり、histamine との間には全く拮抗作用のないことがうかがわれた。

DKB 25~100 mg/kg/day を 7 日間連続適用ラットの体重の増加、尿量、尿中 Na, K 排泄量ならびに尿所見は、対照群にくらべ概してみとむべき変化はないが、100 mg/kg 適用の場合に、体重増加度および尿中 K 排泄量の減少および潜血反応陽性となる場合もあつたが、薬物投与を中止すると回復した。

以上の諸事実から、DKB の一般薬理作用での MED は、臨床応用上みられる最高血中濃度または抗菌作用での MIC にくらべ数倍~数千倍であり、また他の aminoglycoside 系抗生物質の MED と同一程度かまたは高値であつた。したがつて、DKB は薬理作用の少ない抗生物質であり、高濃度または大量適用の際にみられる作用は、自律神経系に作用するというよりも筋麻痺作用によるものと考えられる。

引用文献

- 1) UMEZAWA, H., OKANISHI, M., KONDO, S., HAMANA, K., UTAHARA, R., MAEDA, K. & MITSUHASHI, A.: Phosphorylative inactivation of aminoglycosidic antibiotics by *E. coli* carrying R factor. *Science* 157, 1559, 1967
- 2) UMEZAWA, H.: Mechanism of inactivation of aminoglycosidic antibiotics by enzymes of resistant organisms of clinical origin. *Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy (Proceedings of the 6th international congress of chemotherapy) II*, 566 (1970) University of Tokyo Press
- 3) UMEZAWA, H., UMEZAWA, S., TSUCHIYA, T. & OKAZAKI, Y.: 3', 4'-Dideoxykanamycin B active agent kanamycin-resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. *J. Antibiotics* 24, 485, 1971
- 4) 小枝武美他: *Jap. J. Antibiotics*, in press
- 5) 大下浩二: 新抗結核剤, Kanamycin の薬理学的研究。原著広医 7 (7): 1029~1069, 1959
- 6) 荒谷春恵, 山中康光, 大西黎子, 河野静子, 田中稔, 平川三洋: Aminodeoxykanamycin に関する薬理学的研究。Chemotherapy 17 (9): 1664~1669, 1969
- 7) 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 大西黎子: Vistamycin に関する薬理学的研究。Chemotherapy 20 (1): 10~17, 1972
- 8) 荒谷春恵, 山中康光, 大西黎子, 河野静子, 橋本孝夫, 広実利夫: Aminodine (注射用: paromomycin) に関する薬理学的研究。Chemotherapy 16 (2): 114~120, 1968
- 9) 荒谷春恵, 大西黎子, 河野静子, 谷口昭夫, 中川辰雄, 蔵田元二, 田村咲江: Gentamicin に関する薬理学的研究。Chemotherapy 15 (4): 483~489, 1967
- 10) 新薬シンポジウム: 3', 4'-Dideoxykanamycin B による。第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会, 第 2 回日本伝染病学会東日本地方会総会合同学会, 1972. 11. 10

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON 3',4'-DIDEOXYKANAMYCIN B

HARUE ARATANI, YASUMITSU YAMANAKA, SHIZUKO KONO,

REIKO ONISHI and HIDEKI TATEISHI

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

The pharmacological actions of 3',4'-dideoxykanamycin B (DKB), which was developed as a result of studies on mechanism of inactivation of kanamycin, were investigated.

Summary of pharmacological actions and minimal effective doses (MED) of DKB were as follows: inhibition on excised frog heart (5×10^{-4} g/ml), inhibition on excised guinea-pig atrium (5×10^{-5} g/ml), radycardia on ECG of the rabbit (50 mg/kg), dilation on excised rabbit ear vessels (10^{-2} g/ml), acceleration on permeability of rabbit abdominal skin vessels (100 mcg), inhibition on excised rabbit intestine (2×10^{-4} g/ml), inhibition on excised tracheal muscle of the guinea-pig (2×10^{-4} g/ml), inhibition on excised rat uterus (10^{-4} g/ml for nonpregnant uterus and 10^{-5} g/ml for pregnant uterus), and fall on blood pressure of the rabbit (5 mg/kg). No effect on excised guinea-pig intestine or on respiration of the rabbit was observed at doses up to 2×10^{-8} g/ml and those of 10 mg/kg, respectively.

Its actions were almost identical to those of other aminoglycoside antibiotics and MED were almost equal or larger. These MED were also much larger than minimum inhibitory concentrations and maximum blood levels in clinical uses.

Therefore, it is concluded that DKB is one of the antibiotics with much less pharmacological actions.