

Tobramycin の薬理作用 (その 1) :

Tobramycin の循環, 呼吸, 筋系ならびに尿排泄におよぼす影響

武 田 寛・中 西 弘 則・松 村 彰 一
松 田 三 郎・川 上 勝・大 谷 弘 一
宇 野 攻・金 城 アキ子
塩野義製薬株式会社研究所

緒 言

Tobramycin (Nebramycin factor 6) は, グラム陰性菌に対して広汎な抗菌スペクトラムを有する Aminoglycoside 系の新しい抗生物質である。*In vitro* の実験で, Tobramycin は *Pseudomonas* species に対してとくに有効であり, その作用は Gentamicin より強いが, 他のグラム陰性菌に対しては, Gentamicin よりもやや弱いと報告されている (BLACK & GRIFFITH¹⁾; MEYER, YOUNG & ARMSTRONG²⁾; MEYER & HIRSCHMAN³⁾)。今回, われわれは各種の動物を用いて, Tobramycin の循環系, 消化器系, 筋系ならびに尿排泄に対する薬理作用を Gentamicin のそれと比較検討した。

実験項目および方法

実験には, 米国 Lilly 社より提供された 939 μg (力価)/mg および 954 μg (力価)/mg の Tobramycin 原末を使用した。Tobramycin 溶液は 3.6 N 硫酸を用いて pH を 5~7 に調整しながら蒸留水で溶解して用いた。対照薬として, Gentamicin sulfate 601 μg (力価)/mg の原末を使用した。Gentamicin の場合は, とくに pH を調整せず, 蒸留水で溶解して用いた。なお, Tobramycin および Gentamicin の投与量は, すべて力価に換算して記載した。

I. ネコの呼吸, 血圧および心電図におよぼす作用

体重 2.8 kg 以上のネコを雌雄の別なく使用し, Urethane (1 g/kg 皮下投与) および Pentobarbital sodium (25 mg/kg 腹腔内投与) 混合麻酔を施したのち, 型のとおりポリグラフ (日本光電, PM-150 型) を使用して, その呼吸曲線, 血圧曲線および心電図を記録した。呼吸運動は, 気管を露出し, 気管内にガラス気管カニューレを挿入し, また血圧曲線は頸動脈にポリエチレン製チューブ (PE-190) を挿入して, それぞれ呼吸用ピックアップ (日本光電, MTR-1 TA) および圧トランスジューサー (日本光電, MP-4 T 型) を介して, 第 II 誘導心電図

とともにインク書きオシログラフ上に記録した。薬物の投与は股静脈より行ない, また筋注は大腿部筋肉内に行なった。

II. モルモット摘出右心房律動におよぼす作用

体重 300 g 前後の雌雄モルモットを撲殺後, 素早く右心房標本を作製し, 95% O_2 と 5% CO_2 の混合ガスで飽和した 30°C の KREBS-RINGER bicarbonate 液 (組成: 10 L 蒸留水中, NaCl 70 g, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 3.7 g, KH_2PO_4 1.6 g, KCl 3.5 g, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 3.0 g, NaHCO_3 21.0 g, glucose 20 g) をみたした 30 ml の MAGNUS 容器中に懸垂して, その自動運動を, 等張性ヘーベルを介してキモグラフ紙上に記録した。

III. モルモット摘出心臓律動におよぼす作用 (LANGENDORFF 法)

体重 300 g 前後の雌性モルモットを撲殺後, 素早く心臓を摘出し, 上行大動脈にガラスカニューレを挿入し, 95% O_2 と 5% CO_2 の混合ガスで飽和した 30°C の KREBS-RINGER bicarbonate 液で冠血管を灌流した。左心室の一端をセルフインではさみ, その自発運動を F・D トランスジューサー (日本光電, SB-1 T 型) を用いて記録した。灌流速度は 3~5 ml/min に調節し, 灌流圧は約 50 cm H_2O とした。薬物は, 大動脈カニューレ直前のゴム管中の灌流液中に, 0.025~0.05 ml の容量で投与した。また, 心拍数はタコグラフ (日本光電, RT-2 型) を用いて記録した。

IV. ネコ後肢血管灌流圧におよぼす作用

体重 3 kg 以上のネコを雌雄の別なく Urethane (1 g/kg 皮下投与) および Pentobarbital sodium (25 mg/kg 腹腔内投与) 混合麻酔を施したのち, 右側の股動脈内にポリエチレン管 (PE-190) を挿入し, 圧トランスジューサー (日本光電, MP-4 T) を介して, 全身の血圧に対する影響をうかがうと同時に, 左側の股動脈内へもポリエチレン管 (PE-160) を挿入し, 左総頸動脈血をポンプ (Sigma finger pump T-8 型) を用いて定量灌流し, その灌流圧の変動を圧トランスジューサー (日本光電,

MP-4T型) およびポリグラフを用いてインク書きオシログラフ上に記録した。検体は、灌流股動脈の直前のゴム管内に注入した。なお、この灌流圧は、pH 濃度により著明に影響されるので、Tobramycin は 3.6 N 硫酸を用いて pH 7.0 に調整した後、KREBS-RINGER bicarbonate を用いて希釈し、Gentamicin はそのまま KREBS-RINGER bicarbonate に溶解して用いた。

V. マウス小腸炭末輸送能におよぼす作用

体重 18 g 以上の DS 系雄性マウスを使用し、実験前24時間は水のみを与えて絶食させた。検体を静注して10分後に、実験動物に Charcoal meal (5% 炭素末, 10%アラビアゴム乳剤) 0.1 ml を経口投与し、30分後に屠殺し、小腸を全摘出して、小腸全長に対する Charcoal meal の移行率を算出した(上田ら⁴⁾)。実験は、1群10匹とし、生理食塩水投与群を対照として、差の有意性を t 検定により求めた。

VI. ウサギ摘出腸管の自動運動におよぼす作用

体重 2 kg 以上のウサギを撲殺後、素早くその回腸部を摘出した。約 1.5 cm の回腸片を、95%O₂ と 5% CO₂ の混合ガスで飽和した 37℃ の KREBS-RINGER bicarbonate 液を満たした MAGNUS 容器中に縦方向に懸垂して、その振子運動を等張性ヘーベルを介して、キモグラフ紙上に記録した。

VII. モルモット摘出回腸におよぼす作用

体重 300 g 以上のモルモットを撲殺後、素早くその回腸部を摘出した。約 1.5 cm の回腸片を、95%O₂ と 5% CO₂ の混合液で飽和した 30℃ の KREBS-RINGER bicarbonate 液を満たした 30 ml の MAGNUS 容器中に縦方向に懸垂した。なお、Ba⁺⁺ 拘縮実験の場合には、硫酸マグネシウムのかわりに塩化マグネシウムを使用した。拘縮薬として Acetylcholine (Ach) 10⁻⁷ g/ml, Histamine (Hist.) 10⁻⁷ g/ml および BaCl₂ 5 × 10⁻⁴ g/ml を用い、各拘縮薬の作用時間は30秒とし、Ach および Hist. による拘縮実験の場合は3分間隔、BaCl₂ の場合は6分間隔で投与した。その拘縮の高さが一定となったのち、検体を3分間作用させ、各拘縮薬に対する拮抗作用を検体投与前の収縮の高さに対する抑制率で算出し、また各拘縮薬に対する検体の50%抑制濃度(ED₅₀)をその用量作用曲線より推測した。Hist. 収縮に対しては、累積用量法(高柳⁵⁾)を用いて検体との相互作用を検討した。

VIII. 子宮の自動運動におよぼす作用

1. ラット摘出子宮

周期のラットを撲殺後、ただちに子宮を摘出した。約 1.5 cm の子宮筋片を、100% O₂ で飽和した 35℃ の LOCKE-RINGER 液(組成: 10 L 蒸留水中 NaCl 90 g,

KCl 42 g, CaCl₂·2H₂O 2.4 g, NaHCO₃ 2 g, Glucose 10 g) 中に懸垂し、その縦方向の収縮を等張性ヘーベルを介して、キモグラフ紙上に記録した。

2. ウサギ生体子宮

体重 2.5~4.0 kg のウサギを使用、Pentobarbital sodium (25 mg/kg 静脈内投与) で麻酔した後、両側の卵巣を摘出し、一侧の子宮腔内に圧測定用バルーンを挿入して術創を閉じた。術後1週間経過してから Estradiol (5 μg/animal 筋肉内投与) を5日間連続して投与し、6日目に無麻酔のまま子宮内圧を圧トランスジューサー(日本光電, MP-4 T), ポリグラフ(日本光電)を介して記録した。

IX. ラット生体坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮反応におよぼす作用

体重 300 g 前後のラットを Urethane (1.2 g/kg 皮下投与) で麻酔したのち、腹位に固定、坐骨神経、腓腹筋標本を作成した。腓腹筋の単収縮は、坐骨神経を矩形波(0.2 Hz, 1 msec, 極大)で刺激して誘発し、FD トランスジューサー(日本光電, SB-1T) およびポリグラフ(日本光電, RM-150)を介して、インク書きオシログラフ上に記録した。薬物は、股静脈より投与した。

X. ラット横隔膜神経または直接刺激による横隔膜の単収縮反応におよぼす作用

体重 350 g 前後のラットを撲殺後、素早く横隔膜を横隔膜神経とともに摘出した。扇状の横隔膜片を、95% O₂ と 5% CO₂ の混合ガスで飽和した 37℃ の KREBS-RINGER bicarbonate 液中に懸垂した。横隔膜の単収縮を、横隔膜神経(間接刺激)および筋直接の矩形波刺激により誘起した。間接刺激の場合の刺激条件は、パルス巾 0.1~0.2 msec, 刺激強度 5~6 volt であり、直接刺激の場合は、それぞれ 50 msec および 90 volt 前後である。通常、間接刺激および直接刺激を 0.2 Hz の頻度で交互に加えたが、ときには間接刺激または直接刺激のみを 0.2 Hz の頻度で行なった。

XI. カエル腹直筋の Ach 投与による拘縮におよぼす作用

トノサマガエルを断頭し、脊髄を挫滅させたのち、両側の腹直筋を摘出した。約 2.5 cm の筋肉片を、100% O₂ で飽和したカエル用 RINGER 液(組成: 10 L 蒸留水中 NaCl 60 g, KCl 0.75 g, CaCl₂ 1.0 g, NaHCO₃ 1.0 g) 中に懸垂し、Ach (10⁻⁸ g/ml) 投与による収縮を等張性ヘーベルを介して、キモグラフ上に記録した。Ach は6分間隔で90秒間作用させ、検体は3分間作用させて、その抑制度を、検体投与前の収縮の高さを対照にして算出した。実験は、すべて室温(23℃)で行なった。

XII. ネコの上頸部交感神経節におよぼす作用

体重 3 kg 以上のネコを、雌雄の別なく Urethane (1 g/kg 皮下投与) および Pentobarbital sodium (25 mg/kg 腹腔内投与) 混合麻酔を施したのち、I と同様の方法で呼吸および血圧曲線を描記した。一侧の頸部交感神経節を切断し、その末梢端(節前線維)を矩形波(40 Hz, 1~3 msec, 10 sec, 極大)を用いて刺激した。神経の周囲は流動パラフィンで満たした。同側の瞬膜の先端をセルフィンでつまみ、FD トランスジューサー(日本光電, SB-1T)を介して、その収縮をインク書きオシログラフ上に記録した。

XIII. 尿排泄ならびに尿中イオンにおよぼす作用

1. マウス

実験に供する前夜より絶食し、5匹を1群とした体重 19.0~24.2 g, 5~6 週令の DS 系マウスを用い、マウス利尿作用検定法⁶⁾にしたがって実験を行なった。すなわち、汚紙を敷いたデシケーター内にマウスを入れ、生理食塩水を 1 ml/mouse 腹腔内投与し、10分後に被検薬物を各用量毎 0.05 ml/10 g の容量で左後肢大腿筋肉内に注射し、以後 2.5 時間毎に汚紙を更新し、5 時間にわたって尿量を測定した。また、尿排泄による汚紙の湿った部分を切り取り、100 ml の純水で尿を抽出し、COLEMAN 炎光光度計にて尿中の Na^+ , K^+ の排泄量を測定した。

2. ラット

実験に供する前夜より絶食した体重 220~301 g, 9~10 週令の Wistar 系雄ラットを用い、CORNISH⁷⁾の方法

に準じて実験を行なった。すなわち、ラットを1匹ずつ採尿用ケージに入れ、生理食塩水を 2.5 ml/100 g 経口投与し、10分後に被検薬物を各用量毎 0.5 ml/100 g の容量で左後肢大腿筋肉内に注射し、以後 5 時間にわたって採尿し、尿量を測定した。採尿した尿を純水で 50 倍に稀釈し、COLEMAN 炎光光度計にて尿中の Na^+ , K^+ の排泄量を測定し、原尿より KINGSLEY の方法にしたがって尿中の Cl^- 排泄量を測定した。

検体以外に使用した薬物; Acetylcholine hydrochloride (Ach, Ovisort®, 第一製薬), [Atropine sulfate (Merck), Barium dichloride (BaCl_2 , Merk), Diphenhydramine hydrochloride (Vena®, 田辺製薬), Epinephrine hydrochloride (Adrenaline®, 三共), Hexamethonium bromide (Methobromine®, 山之内製薬), Histamine hydrochloride (Hist., 和光純薬), Papaverine hydrochloride (和光純薬) および *d*-Tubocurarine chloride (Amerizol®, 武田薬工)。

実験成績

I. ネコの呼吸, 血圧および心電図におよぼす作用

a. 静注による作用

Tobramycin 1 mg/kg の投与によって、呼吸数および血圧はほとんど変化がなかったが、心拍数はきわめて軽度ながら減少した。また、5 mg/kg の投与の場合も呼吸数にはほとんど影響がないが、軽度の血圧の下降および心拍数の減少がみられた。さらに、投与量を 10~

Fig. 1 Effects of tobramycin on the respiration, carotid blood pressure and ECG II in cat

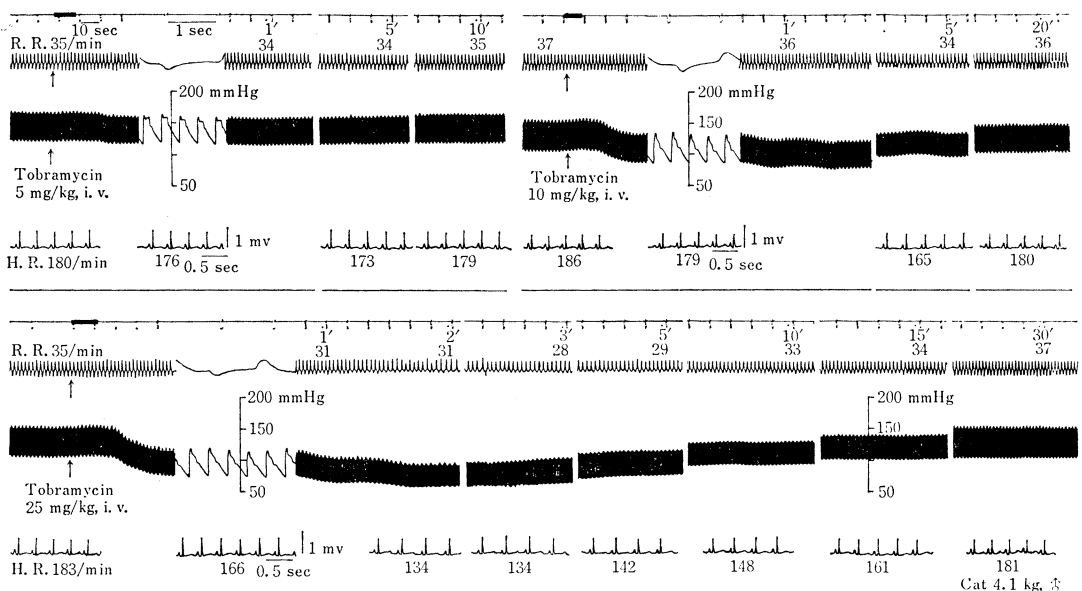


Table 1 Effects of tobramycin and gentamicin on the respiration, blood pressure and heart rate in cats by the intravenous administration

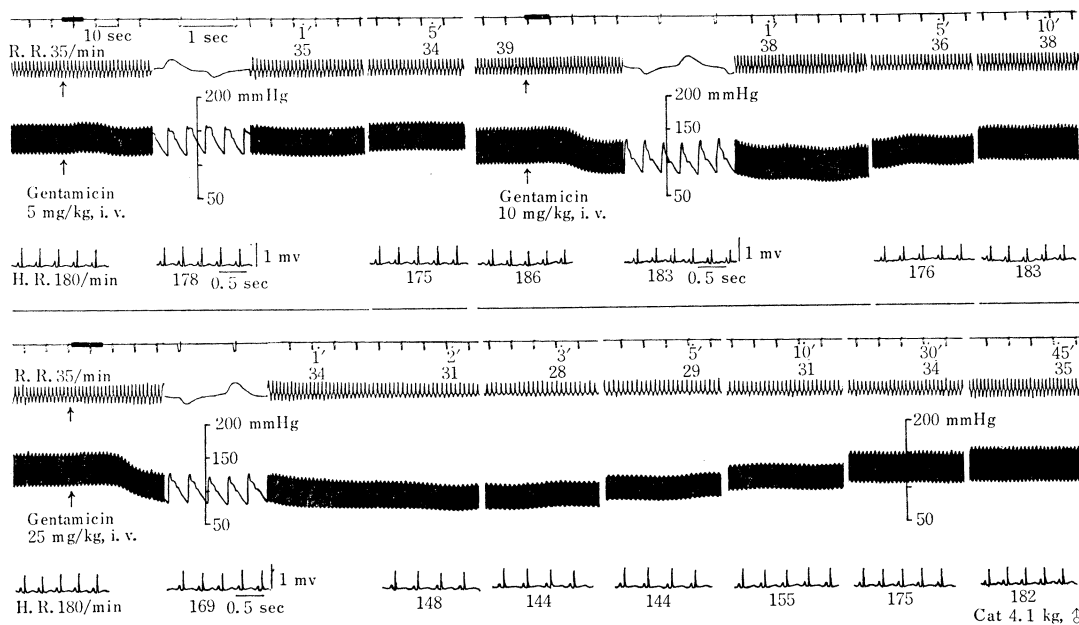
Compound	Dose (mg/kg)	Respiration (rate/min)			Blood pressure (mmHg)			Heart rate (beats/min)		
		control	max. decrease	dur. (min)	control	max. fall	dur. (min)	control	max. decrease	dur. (min)
Tobramycin	1	27.8 3.4*	0	—	167.5 ¹⁾ ± 6.6* 117.8 ²⁾ ± 6.7	0 0	— —	179.0 7.2*	4.5 0.5	8
	5	27.3 3.2	0	—	166.0 ± 6.9 118.8 ± 6.8	10.5 ± 2.5 9.8 ± 2.5	10 6	178.3 7.7	8.8 1.1	20
	10	28.0 4.0	4.7 ⁽³⁾ 1.4	18	163.3 ± 8.8 113.3 ± 8.3	28.0 ± 8.8 22.0 ± 3.2	31 24	181.3 11.7	19.0 4.3	33
	25	25.8 3.3	7.0 0.4	15	158.8 ± 7.8 110.8 ± 7.2	58.8 ± 9.9 53.3 ± 3.1	43 48	177.8 12.5	32.5 6.4	41
Gentamicin	1	27.5 3.3	0	—	171.8 ± 10.0 122.8 ± 10.3	5.0 ± 0(2) 5.0 ± 0(2)	1 1	180.3 9.4	5.0(1)	15
	5	27.5 3.6	2(1)	10	166.0 ± 8.1 116.8 ± 6.7	12.3 ± 2.0 9.8 ± 1.4	14 13	178.5 10.4	8.3 1.4 ⁽³⁾	15
	10	28.0 4.4	3.7 ⁽³⁾ 1.8	17	161.5 ± 9.2 110.8 ± 8.1	26.5 ± 6.1 22.3 ± 4.0	26 16	181.5 13.4	15.3 4.5	23
	25	25.3 3.6	7.0 0.7	18	157.5 ± 7.1 106.3 ± 6.7	57.3 ± 9.3 48.0 ± 3.6	41 40	174.5 13.3	28.0 5.4	38

1) Systolic pressure, 2) Diastolic pressure, * Standard error,

Number of cat: 4

Numerals in the parenthesis show the number of cat responded.

Fig. 2 Effects of gentamicin on the respiration, carotid blood pressure and ECG II in cat



25 mg/kg に増すと、呼吸数が軽度減少し、血圧下降作用および心拍数減少作用は著明となった (Fig. 1, Table 1)。

いっぽう、Gentamicin 1 mg/kg の投与によって、呼吸数は変わらないが、4 例中 2 例において心拍数の減少がみられた。5 mg/kg 投与の場合、4 例中 1 例にきわめて軽度の呼吸数の減少がみられ、また、血圧も軽度下降し、心拍数も減少した。投与量を 10~25 mg/kg に増すと、呼吸数減少作用、血圧下降作用および心拍数減少作用が著明となった (Fig. 2, Table 1)。

上記のように、Tobramycin および Gentamicin 1 mg/kg 以上の投与は心拍数の減少作用を示すが、心電

図からみると、Tobramycin 10~25 mg/kg および Gentamicin 25 mg/kg の投与により P-Q 間隔にほとんど変化を認めず、両薬物の 25 mg/kg 投与により 4 例中 3 例において軽度な Q-T 間隔の延長がみられ、また、4 例中 2 例に T 波の高さが減少した (Table 2)。

なお、Tobramycin 25 mg/kg 静注数分後に、4 例中 3 例において嘔吐がみられた。

b. 筋注による作用

Tobramycin 25~100 mg/kg の筋注により、発現のゆるやかな呼吸数減少作用、血圧下降作用および心拍動数減少作用がみられた。反応は、薬物投与後 20~90 分に最大となり、その後徐々に回復する傾向がみられた (Fig.

Table 2 Effects of tobramycin and gentamicin on the electrocardiogram (ECG II) in cats by the intravenous administration

Compound	Dose (mg/kg)	PQ interval (msec)		QT interval (msec)		Heart rate (beats/min)	
		before	after	before	after	before	after
Tobramycin	10	78.7 ± 5.8*	82.7 ± 7.1	230.7 ± 21.5*	241.3 ± 27.0	181.3 ± 11.7*	162.3 ± 10.2
	25	81.0 ± 2.5	86.0 ± 2.0	221.0 ± 20.7	253.0 ± 26.8	177.8 ± 12.5	145.3 ± 11.6
Gentamicin	10	77.3 ± 2.7	77.3 ± 2.7	225.3 ± 25.5	236.0 ± 28.8	181.5 ± 13.4	166.3 ± 11.9
	25	79.0 ± 4.1	85.0 ± 1.9	219.0 ± 17.6	259.0 ± 30.0	174.5 ± 13.3	146.5 ± 13.1

* Standard error

Number of cat: 4

Fig. 3 Effects of tobramycin on the respiration, carotid blood pressure and ECG II in cat

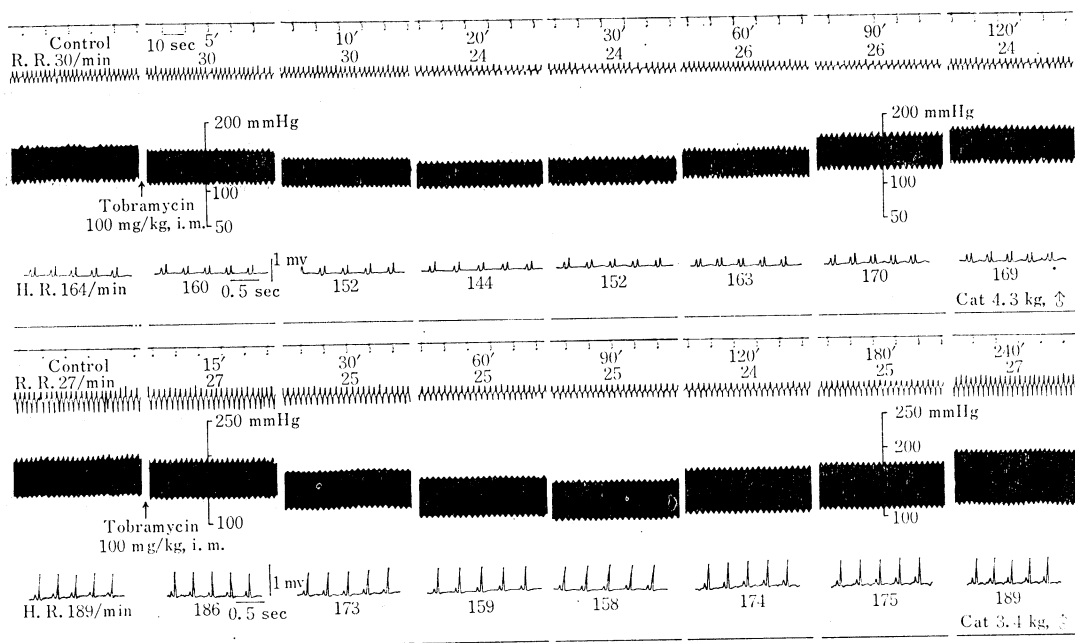


Table 3 Effects of tobramycin and gentamicin on the respiration, blood pressure and heart rate in cats by the intramuscular administration

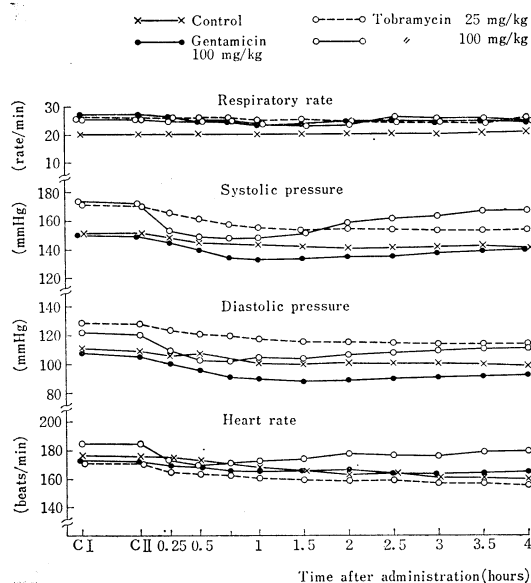
Compound & Dose		Before		Time after administration (hours)						
		0.5	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4
Respiration (rate/min)	Control	20.0	20.4	20.2	20.4	20.6	20.4	20.4	20.2	21.0
		2.2*	2.3	2.5	2.5	2.3	1.7	1.7	1.2	1.2
	TOB 25 mg/kg	25.4	26.0	25.8	25.4	24.8	25.0	24.6	24.6	25.2
		2.4	2.4	2.1	2.3	2.3	1.9	1.6	1.6	1.4
	TOB 100 "	25.6	26.0	25.4	24.0	24.2	24.4	24.0	24.6	25.2
		1.9	1.5	1.2	0.4	0.6	0.5	0.5	0.5	0.6
	GM 100 "	27.0	26.8	26.0	25.0	23.5	23.8	24.3	24.0	24.5
		3.7	3.2	2.2	2.2	1.5	1.8	2.0	2.0	2.2
Blood pressure (mmHg)	Control	151.2 ¹⁾	151.0	149.2	146.4	144.6	142.4	141.0	141.8	138.8
		9.1*	9.3	9.0	8.6	8.1	7.8	7.2	7.7	7.4
		110.4 ²⁾	108.8	107.6	104.8	103.2	102.0	99.8	99.6	97.6
		9.7	9.9	10.1	9.9	8.7	8.6	8.3	8.8	7.5
	TOB 25 mg/kg	171.6	169.2	164.8	162.4	156.2	153.8	155.0	153.2	153.2
		12.4	11.5	12.5	12.6	11.5	12.6	11.4	11.5	12.1
		129.0	127.6	124.4	122.2	118.4	116.0	116.2	114.2	114.0
		9.4	9.0	9.1	9.0	10.0	10.1	9.1	9.1	9.0
	TOB 100 "	173.2	170.0	153.4	148.8	148.8	150.8	159.2	162.6	167.2
		5.2	4.3	10.0	6.7	1.4	4.6	7.2	5.7	5.8
		123.4	120.8	108.8	104.4	104.2	103.6	107.8	110.0	111.4
		4.3	4.0	7.3	4.7	3.8	6.2	7.6	6.6	5.9
	GM 100 "	150.8	150.8	145.3	140.0	132.5	134.0	135.5	137.8	140.0
		10.9	11.3	12.6	10.4	7.0	8.0	7.8	6.5	5.5
		107.8	105.8	100.8	96.0	89.5	88.0	89.0	91.0	92.5
		7.7	7.9	8.4	7.7	6.8	5.8	4.6	3.9	4.4
Heart rate (beats/min)	Control	176.4	173.4	172.6	169.8	167.8	166.2	163.6	161.0	158.2
		6.6*	7.7	7.7	8.1	7.7	7.7	7.6	7.4	7.6
	TOB 25 mg/kg	171.4	169.2	165.0	162.8	160.0	159.0	159.0	157.2	156.4
		9.4	9.6	8.8	8.9	8.8	9.1	9.4	8.8	8.5
	TOB 100 "	185.4	184.8	171.8	167.8	171.6	173.6	177.6	175.4	179.2
		5.2	5.1	12.7	11.2	7.1	6.2	4.7	6.1	6.9
	GM 100 "	173.5	172.3	169.5	166.8	164.8	166.3	166.0	162.8	164.5
		10.7	9.7	9.5	7.8	5.6	4.5	5.3	6.2	5.3

1) Systolic pressure, 2) Diastolic pressure, * Standard error

Number of experiment: Control (5), tobramycin (5), gentamicin (4)

3, Fig. 4, Table 3)。また, Tobramycin 100 mg/kg 投与によって心拍数がかえって増加する例が4例中1例にみられた。Gentamicin 100 mg/kg 投与によっても, Tobramycin とほぼ同程度の呼吸数減少作用, 血圧下降作用および心拍数減少作用がみられた (Fig. 4, Table

Fig. 4 Effects of tobramycin and gentamicin on the respiration, blood pressure and heart rate in cats by the intramuscular administration.



3)。なお, Tobramycin 25 mg/kg および 100 mg/kg 筋注により, 5 例中 1 例において嘔吐がみられた。

II. モルモット摘出右心房律動におよぼす作用

Tobramycin $2.5 \times 10^{-4} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml および Gentamicin $1.25 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/ml の投与は, モルモット摘出右心房の律動運動に対して, その収縮力および拍動数を

Fig. 5 Effects of tobramycin and gentamicin on the guinea-pig (isolated atria)

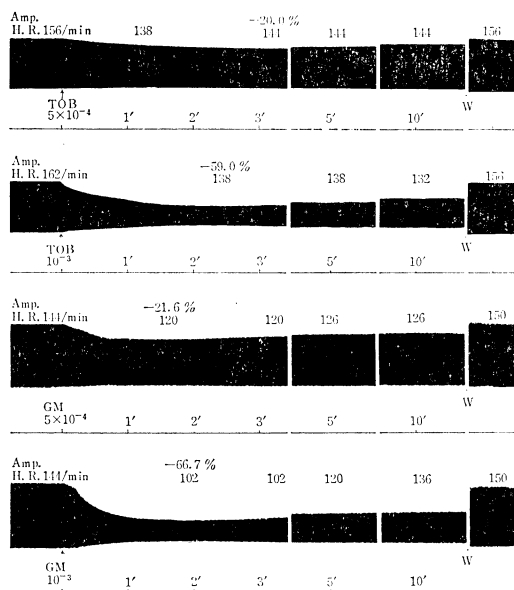


Table 4 Effects of tobramycin and gentamicin on the spontaneous movement of the guinea-pig isolated atria

Compound	Concn. (g/ml)	Inotropic action (%)		Chronotropic action (%)	
		max. change	time (min)	max. change	time (min)
Tobramycin	2.5×10^{-4}	$-9.4 \pm 4.4^*$	2.4	$-8.4 \pm 1.7^*$	1.3
	5×10^{-4}	-23.3 ± 6.7	1.8	-12.1 ± 2.5	2.5
	10^{-3}	-54.7 ± 3.6	2	-24.8 ± 6.6	4.5
	2×10^{-3}	-88.6 ± 6.8	3.3	-43.4 ± 4.8	4.8
Gentamicin	1.25×10^{-4}	-10.9 ± 0.3	3.5	-7.4 ± 1.5	4.5
	2.5×10^{-4}	-18.2 ± 1.4	1.9	$-6.4 \pm 2.4(3)$	5
	5×10^{-4}	-31.4 ± 5.2	1.6	-11.7 ± 2.9	3
	10^{-3}	-71.8 ± 4.1	1.9	-18.8 ± 3.6	1
Acetylcholine	2.5×10^{-8}	-56.5 ± 5.5	0.3	-6.6 ± 0.7	1.5

- : Decrease, * Standard error

Number of preparation: Tobramycin (4), gentamicin (4), Ach (8)

Numerals in the parenthesis show the number of preparations responded.

抑制した。この抑制作用は、Gentamicin が Tobramycin よりやや強い傾向であった (Fig. 5, Table 4)。Ach の少量 2.5×10^{-8} g/ml の投与によっても、同様に Negative inotropic および Negative chronotropic 作用がみられた (Table 4)。

Ⅲ. モルモット摘出心臓律動に対する作用 (LANGENDORFF 法)

Tobramycin 0.4~5 mg 投与により、心収縮力および拍動数は抑制された。また、Tobramycin 2.5~5 mg/kg の投与により、灌流液の滴下数は初めに減少し、後に増加した。すなわち、冠血管は初めに収縮し、のちに拡張するように思われる。Gentamicin 0.4 mg 投与により、心収縮力は5例中3例が抑制され、拍動数は5例中2例が抑制された。また、5例中1例に灌流液の滴下数が増加するものがあつた。Gentamicin 1 mg は、心収縮力および拍動数に対して抑制的に作用したが、灌流液の滴下数は5例中4例が増加し、1例が減少した。Gentamicin 2.5 mg は、心収縮力および拍動数に対して抑制的に作用したが、4例中1例に、拍動数が減少したのちに増加がみられた。Gentamicin 5 mg は、心収縮力を4例中2例著明に抑制したが、4例中2例は抑制後に増強された。また、拍動数に対しては、4例中3例が減少後に増加し、1例は減少のみがみられた。灌流液の滴下数は、4例中3例において減少後増加したが、1例は増

加のみであった。Gentamicin 大量投与の場合は、心収縮力および拍動数に対して、はじめ抑制的に作用し、のちに軽度の増強作用がみられるように思われた。Ach 0.1 μ g の投与によって、4例中3例が心収縮力の抑制ののち、増強がきわめて一過性にみられたが、1例は無作用であった。心拍動数に対しては、全例が抑制的に作用し、灌流液の滴下数に対しては、4例中2例が初め減少し、のちに増加したが、Ach の作用はいずれも一過性のものであつた (Fig. 6, Table 5)。なお、Tobramycin および Gentamicin の Negative inotropic 作用について比較すれば、Fig. 7 のとおりである。

Ⅳ. ネコ後肢血管灌流圧におよぼす作用

Tobramycin 0.2 mg 以上の投与では、軽度の灌流圧の減少、すなわち、血管拡張作用がみられた。Gentamicin 1~5 mg の投与によっても、軽度の灌流圧の減少がみられた。Ach 0.1 μ g および Papaverine 0.1 mg の場合は、著明な後肢血管拡張作用がみられた (Fig. 8, Table 6)。

Ⅴ. マウス小腸輸送能におよぼす作用

Tobramycin 4 mg/kg の静注により、小腸の炭末輸送能はほとんど影響されないが、10 mg/kg 投与では軽度に抑制される傾向がみられ、投与量を 25 mg/kg に増量すると、有意 ($P < 0.01$) に抑制された。Gentamicin 10~25 mg/kg の静注によっても、小腸の炭末輸

Fig. 6 Effects of tobramycin and gentamicin on the guinea-pig isolated heart (LANGENDORFF's method)

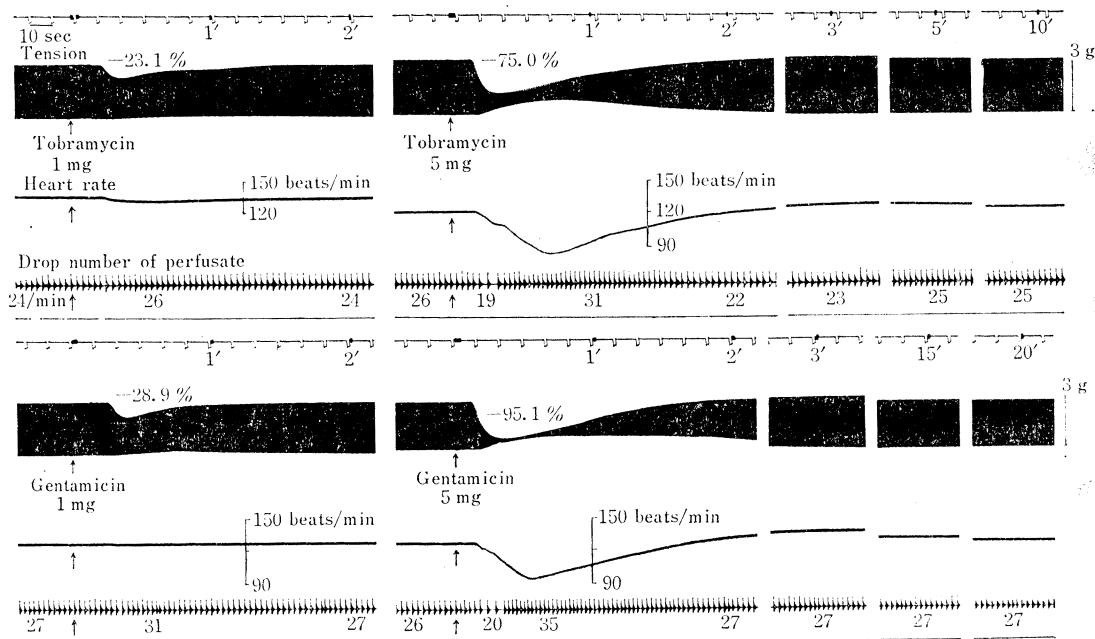


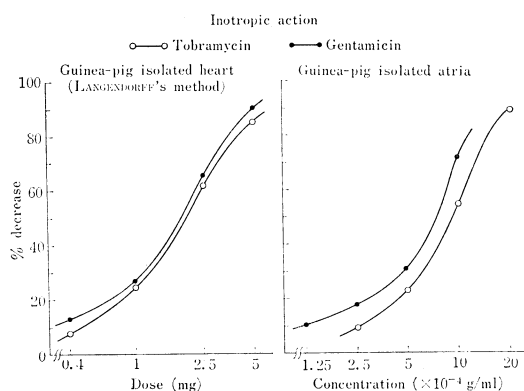
Table 5 Effects of tobramycin and gentamicin on the guinea-pig isolated heart (Langendorff's method)

Compound	Dose (mg)	No. of exp.	Contractile tension		Heart rate		Rate of perfusion	
			max. change (%)	dur. (min)	max. change (%)	dur. (min)	max. change (%)	dur. (min)
Tobramycin	0.4	5	-8.6 ± 2.3* (4)	1.9	-2.3 ± 0.4	1.6	No effect	—
	1	5	-24.9 ± 3.2	2.7	-4.6 ± 0.2	1.8	-7.4 (2) +7.4 (2)	0.2 1.5
	2.5	4	-61.9 ± 2.9	2.3	-11.5 ± 1.9	2.2	-16.9 ± 2.2 ↓ +11.4 ± 3.1	0.3 ↓ 0.9
	5	4	-85.2 ± 3.6	2.3	-21.2 ± 3.3	2.5	-32.0 ± 5.4 ↓ +25.7 ± 11.0	0.3 ↓ 0.7
	0.4	5	-12.8 ± 1.5 (3)	1.9	-2.4 ± 0.4 (2)	1.7	+7.7 (1)	0.5
Gentamicin	1	5	-26.6 ± 3.5	3.1	-4.9 ± 0.8	2.0	+22.5 ± 6.6 (4) -7.1 (1)	0.7 0.2
	2.5	4	-66.1 ± 3.2	3.9	-9.0 ± 2.0 (3) -32.2 → +15.7 (1)	1.5 1.1 → 11.3	-14.0 ± 4.2 ↓ (3) +37.3 ± 7.3 +58.3 → -8.3 (1)	0.2 ↓ 4.5 0.7 → 3
	5	4	-90.2 (2) -91.8 → +7.2 (2)	3.9 2.3 → 7.2	-27.3 ± 11.4 ↓ (3) +9.8 ± 3.6 -32.8 (1)	1.3 ↓ 15.1 3.7	-31.5 ± 7.5 ↓ (3) +22.0 ± 6.9 +62.5 → -16.7 (1)	0.9 ↓ 1.3 1 → 3
	0.0001	4	-30.8 ± 7.8 ↓ (3) +10.1 ± 1.3	0.4 ↓ 0.3	-36.2 ± 12.8	0.7	-21.7 → +20.4 (2)	0.2 → 0.4

+ : Increase, - : Decrease, * Standard error

Numerals in the parenthesis show the number of preparations responded.

Fig. 7 Effects of tobramycin and gentamicin on the guinea-pig isolated heart and atria



送能は抑制される傾向にあったが、有意ではなかった。いっぽう、Atropine 10~25 mg/kg の静注では、マウス小腸炭末輸送能が著明に抑制された (Fig. 9)。

VI. ウサギ摘出腸管の自動運動におよぼす作用

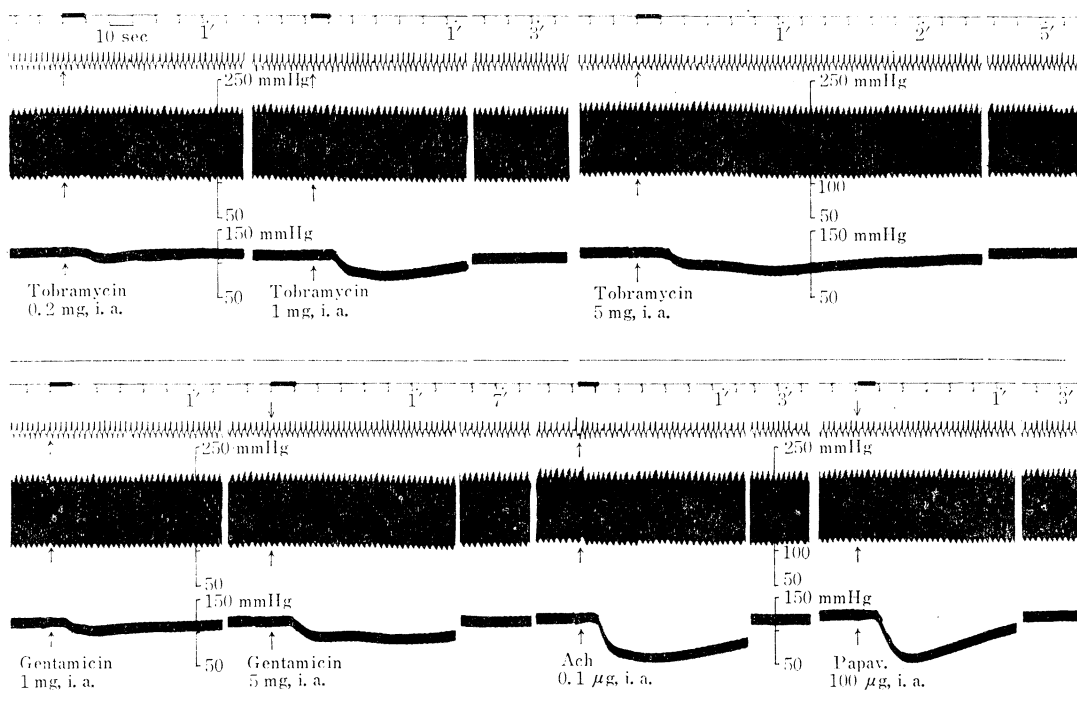
Tobramycin 10^{-8} g/ml 投与は、摘出腸管の自動運動

に対してほとんど作用がないが、 10^{-4} g/ml 投与で4例中2例が筋緊張度の低下および4例中3例が自発性収縮の振巾の減少を示した。しかし、1例においては、自発性収縮の振巾が増大した。また、 10^{-3} g/ml 投与によって、回腸筋の緊張度の低下および自発性収縮の振巾の減少が全例においてみられた。Gentamicin では、 10^{-4} g/ml 投与により、4例中2例において筋緊張度が軽度上昇し、1例において自発性収縮の振巾の軽度の減少がみられた。また、 10^{-3} g/ml 投与の場合は、全例において、筋緊張度の低下および自発性収縮の振巾の減少がみられた。対照薬として用いた Epinephrine 10^{-7} g/ml の投与によっても、全例において、筋緊張の低下および自発性収縮の振巾の減少がみられた (Fig. 10, Table 7)。

VII. モルモット摘出回腸におよぼす作用

Ach 10^{-7} g/ml 投与によるモルモット摘出回腸縦走筋の収縮は、Tobramycin および Gentamicin のそれぞれ 2×10^{-3} ~ 8×10^{-3} g/ml 投与によって抑制されたが、その最大抑制率は約 30 % であった (Fig. 11, Fig. 12)。Ach 投与により誘起される収縮のうち Tobramycin お

Fig. 8 Effects of tobramycin and gentamicin on the perfusion pressure of a hind leg in cat

Table 6 Effects of tobramycin and gentamicin on the perfusion pressure of a hind leg in cats *in situ*

Compound	Dose (mg)	Perfusion pressure ¹⁾ (mmHg)		
		control	max. decrease	dur. (min)
Tobramycin	0.2	108.5 ± 5.0*	11.5 ± 1.0	0.9
	1	108.3 ± 5.5	22.8 ± 5.4	2.7
	5	109.8 ± 4.7	20.0 ± 3.8	3.6
Gentamicin	1	110.0 ± 5.3	12.5 ± 2.5	1.6
	5	108.0 ± 4.9	22.0 ± 3.6	3.9
Ach	0.0001	109.8 ± 6.2	47.0 ± 7.3	3.9
Papaverine	0.1	110.0 ± 7.4	44.5 ± 8.8	1.8

¹⁾ Minimum perfusion pressure, * Standard error

Number of cat: 4

よび Gentamicin は、その Phasic contraction よりも Tonic contraction をより著明に抑制した。Papaverine 10⁻³ g/ml の投与は、同様に Ach 収縮の Tonic contraction をより著明に抑制した。いっぽう Atropine 4 × 10⁻³ g/ml 投与は、Ach 収縮の Phasic contraction および Tonic contraction をほぼ同程度に抑制した (Table

8)。このことから、Tobramycin および Gentamicin の抗 Ach 作用は、Papaverine 様の非特異的な作用も加味している可能性がある。Tobramycin および Gentamicin の Ach 投与による収縮に対する最大抑制率は、前記のように約 30 %であったが、これから、その ED₅₀ (50 %抑制量) を推定してみると、それぞれ 1.4 × 10⁻²

Fig. 9 Effect of tobramycin, gentamicin and atropine on the passage of charcoal meal in the small intestine of mice

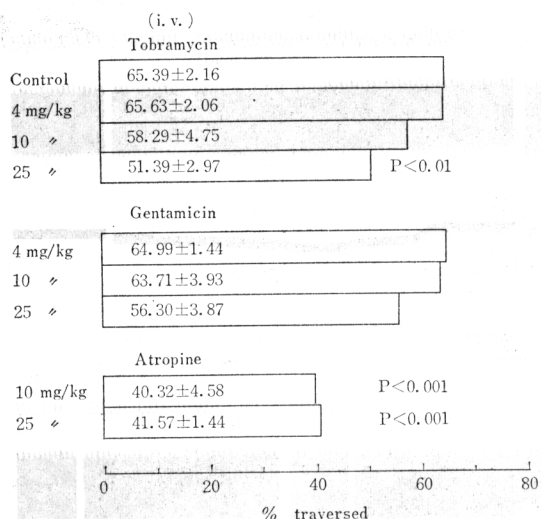
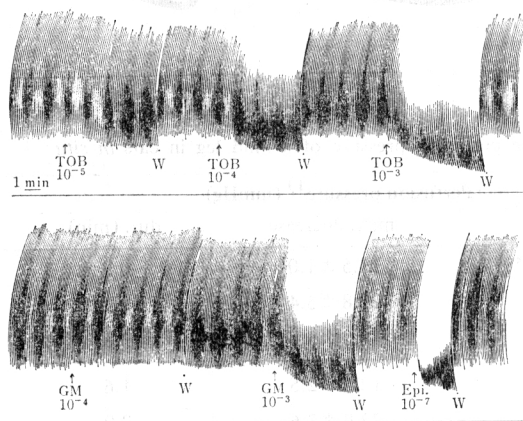


Fig. 10 Effects of tobramycin and gentamicin on the rabbit isolated intestine



g/ml および 2.4×10^{-2} g/ml であった (Table 9)。

Hist. 10^{-7} g/ml 投与による回腸筋の収縮は, Tobramycin $10^{-3} \sim 4 \times 10^{-3}$ g/ml および Gentamicin $10^{-3} \sim 8 \times 10^{-3}$ g/ml 投与によって抑制された (Fig. 11, Fig. 12)。Hist. に対する拮抗作用には, 両薬物ともに直線性がみとめられ, その ED_{50} は, Tobramycin 2.0×10^{-3} g/ml および Gentamicin 2.5×10^{-3} g/ml であった (Table 9)。上記の Hist. 投与による収縮は, Diphenhydramine の少量 (10^{-8} g/ml) でも著明に抑制された (Fig. 11)。

BaCl₂ 5×10^{-4} g/ml 投与による回腸筋の収縮は, Tobramycin 5×10^{-4} g/ml $\sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml の投与により抑制された。この BaCl₂ 投与による収縮は, Papaverine

Table 7 Effects of tobramycin and gentamicin on the spontaneous movement of rabbit isolated intestine

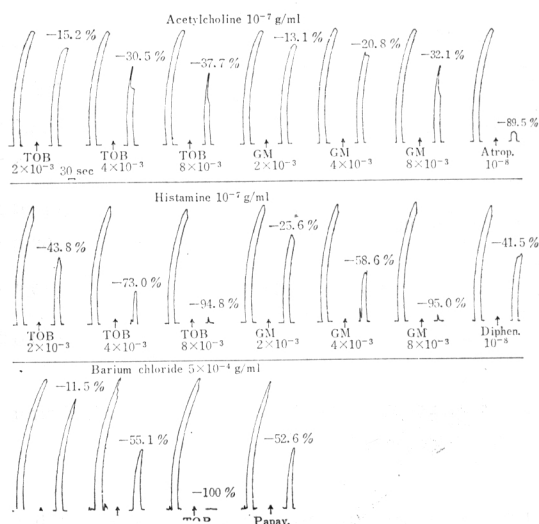
Compound	Concn. (g/ml)	Tonus	Amplitude
Tobramycin	10^{-5}	↓ (1)	↓ (1)
	10^{-4}	↓ (1)	↓ (1)
		↓↓ (2)	↓↓ (1)
		↑ (1)	↑ (1)
Gentamicin	10^{-3}	↓↓ (2)	↓↓ (3)
	10^{-4}	↓↓↓ (2)	↓↓↓ (1)
		↑ (2)	↓ (1)
		↓↓ (2)	↓↓ (3)
Epinephrine	10^{-7}	↓↓ (1)	↓↓ (1)
		↓↓↓ (3)	↓↓↓ (3)

↑: Increase, ↓: Decrease, ↑(↓) < ↑↑(↓↓) < ↑↑↑(↓↓↓)

Number of preparation: 4

Numerals in the parenthesis show the number of preparations responded.

Fig. 11 Comparison of spasmolytic activity of tobramycin and gentamicin on the guinea-pig isolated ileum



10^{-5} g/ml 投与によっても著明に抑制された (Fig. 11)。なお, Gentamicin は硫酸塩を用いたので, BaCl₂ 投与による回腸筋収縮に対する作用は検討しなかった。Tobramycin の抗 BaCl₂ 作用は, その抗 Hist. および

Table 8 Comparison of spasmolytic activity to Ach (10^{-7} g/ml) between tobramycin, gentamicin, papaverine and atropine in the guinea-pig isolated ileum

Compound	Concn. (g/ml)	Spasmolytic activity (%)		Tonic cont./Phasic cont.	
		phasic	tonic	before	after
Tobramycin	2×10^{-3}	$13.7 \pm 2.3^*$	14.7 ± 2.6	0.97 ± 0.01	0.96 ± 0.02
	4 "	29.6 ± 1.0	62.9 ± 14.1	0.97 ± 0.01	0.49 ± 0.18
	8 "	37.5 ± 2.4	82.2 ± 8.9	0.94 ± 0.02	0.27 ± 0.15
Gentamicin	2×10^{-3}	14.5 ± 0.9	16.1 ± 0.9	0.95 ± 0.03	0.93 ± 0.03
	4 "	25.3 ± 2.3	24.4 ± 5.8	0.91 ± 0.01	0.58 ± 0.12
	8 "	34.0 ± 3.0	73.9 ± 11.3	0.96 ± 0.02	0.37 ± 0.16
Papaverine	10^{-5}	29.4 ± 5.2	78.8 ± 8.5	0.91 ± 0.01	0.26 ± 0.09
Atropine	4×10^{-9}	34.6 ± 6.3	34.0 ± 6.3	0.87 ± 0.02	0.90 ± 0.04

* Standard error,
Number of preparation: 3

Fig. 12 Spasmolytic activity of tobramycin and gentamicin on the guinea-pig isolated ileum

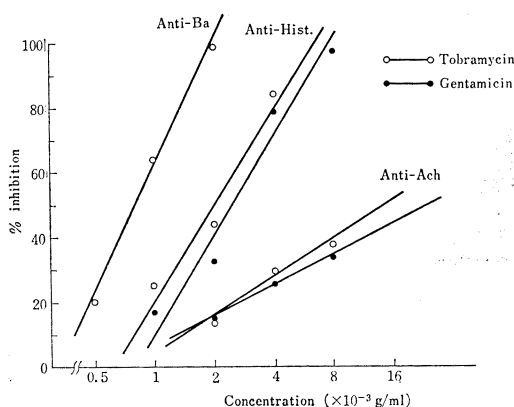


Table 9 Comparison of spasmolytic activity of tobramycin and gentamicin on the guinea-pig isolated ileum

Compound	ED ₅₀ (g/ml)		
	anti-Ach	anti-Hist.	anti-Ba
Tobramycin	1.4×10^{-2}	2.0×10^{-3}	$8.0 \times 10^{-4}^*$
Gentamicin	2.4×10^{-2}	2.5×10^{-3}	—

* Tobramycin-HCl

抗 Ach 作用よりもやや強く現われた。

Tobramycin および Papaverine について、その抗 Hist. 作用について用量累積法 (高柳⁵⁾) を用いて分析してみると、その pD_2' は、それぞれ 1.51 ± 0.13 および

Fig. 13 Effects of tobramycin on the histamine contracture in the guinea-pig isolated ileum (Cumulative technique)

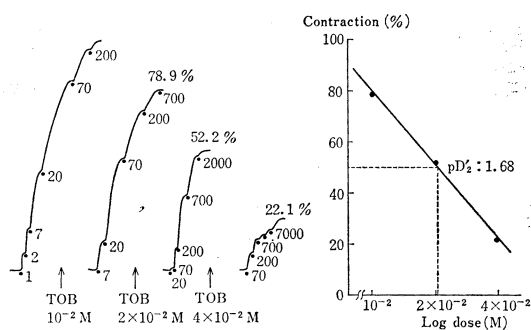


Table 10 Anti-histaminic activity of tobramycin in the guinea-pig isolated ileum (Cumulative technique)

Antagonist	pD ₂ '	
	Tobramycin	Papaverine
Histamine	$1.51 \pm 0.13^*$ (4)	4.63 ± 0.06 (4)

* Standard error
Numerals in the parenthesis show the number of preparation.

4.63 ± 0.06 で非競合型の拮抗様式がみられた (Fig. 13, Table 10)。

VIII. 子宮の自動運動におよぼす作用

1. ラット摘出子宮

Tobramycin および Gentamicin 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml 投与により, ラット摘出子宮筋の筋緊張度の低下, 自発性収縮の振幅の減少および自発性収縮の発生頻度の減少を

示す例があり, 投与量を増すとこの抑制作用が著明となった (Fig. 14, Table 11)。Tobramycin の自発性収縮の振幅の減少作用および発生頻度の減少作用は, Genta-

Fig. 14 Effects of tobramycin and gentamicin on the rat isolated uterus

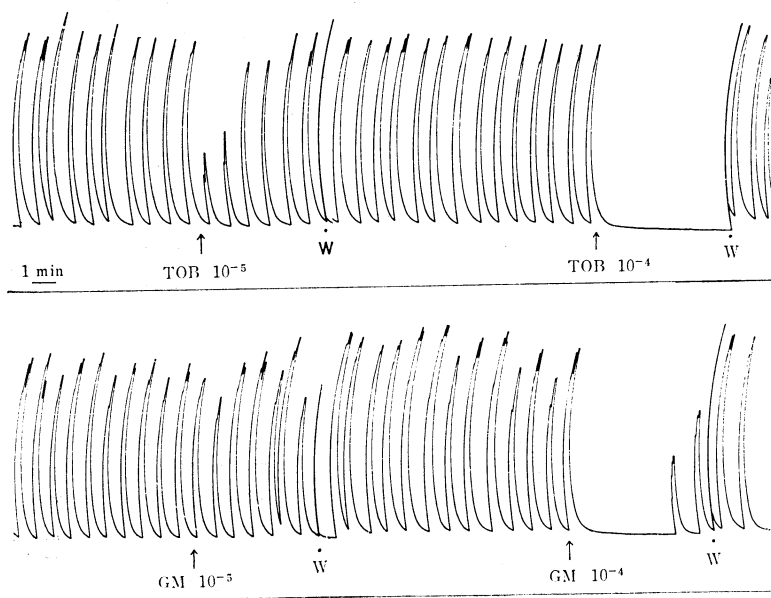
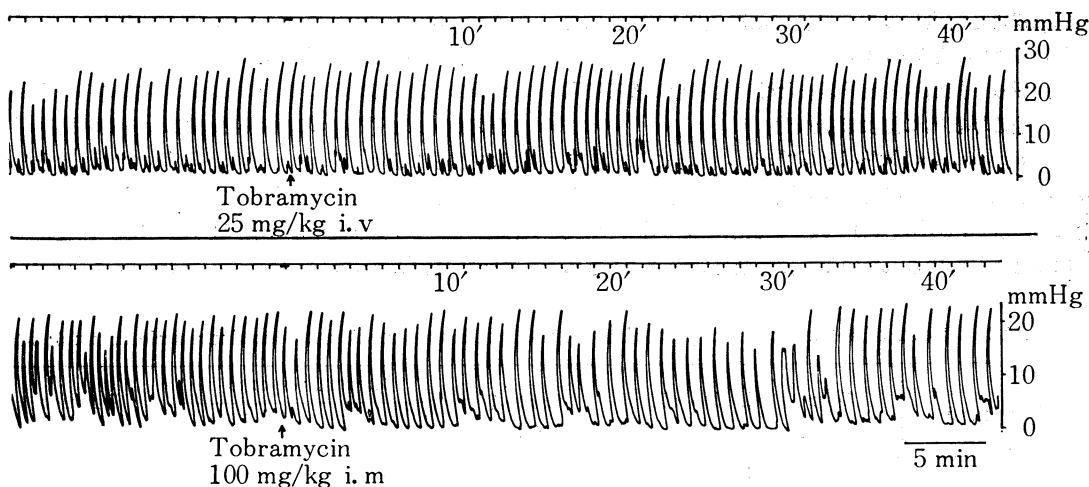
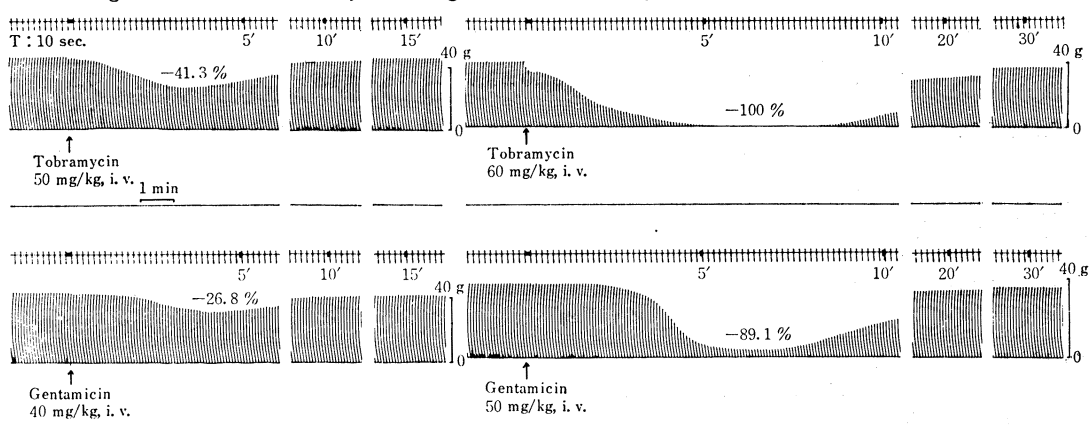


Table 11 Effects of tobramycin and gentamicin on the rat isolated uterus

Compound	Concn. (g/ml)	No. of exp.	Tonus	Amplitude	Frequency
Tobramycin	10^{-6}	9	↓(4)	↓(5) ↓↓(2) ↓↓↓(1)	↓(5) ↓↓↓(1)
	10^{-5}	10	↓(3)	↓(2) ↓↓(1) ↓↓↓(3)	↓(1) ↓↓(1) ↓↓↓(2)
	10^{-4}	5	↓(3) ↓↓(1)	↓↓↓(4)	↓↓(1) ↓↓↓(3)
Gentamicin	10^{-6}	3	↓(2)	↓(2)	↓(1)
	10^{-5}	8	↓(3)	↓(2) ↓↓(2)	↓(5) ↓↓(1)
	10^{-4}	8	↓(4) ↓↓(1)	↓(1) ↓↓(3) ↓↓↓(4)	↓(1) ↓↓(3) ↓↓↓(3)

↓: Decrease, ↓<↓↓<↓↓↓

Numerals in the parenthesis show the number of preparations responded.

Fig. 15 Effect of Tobramycin on the spontaneous motility of rabbit uterus *in situ*Fig. 16 Effects of tobramycin and gentamicin on the gastrocnemius muscle of rat *in situ*

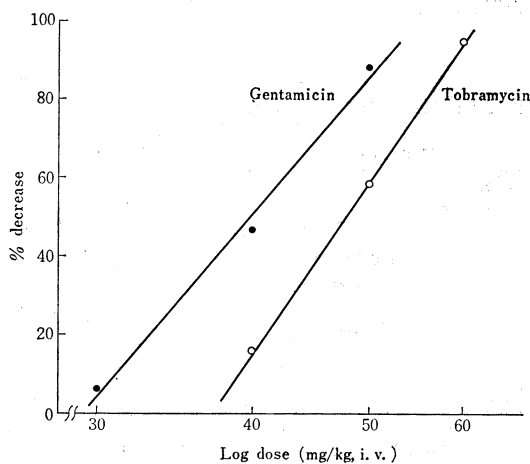
micin のそれよりやや強い傾向があるように思われた。

2. ウサギ生体子宮

Estrogen 優位ウサギの生体子宮運動に対し、Tobramycin 25 mg/kg 静脈内投与、100 mg/kg 筋肉内投与、いずれも影響を与えなかった (Fig. 15)。

IX. ラット生体坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮反応におよぼす作用

Tobramycin および Gentamicin の投与は、坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮反応に対して抑制的に作用したが、この作用は、薬物を30~60分間隔で反復投与した場合に蓄積効果がみられたので、実験動物1匹に対して1用量のみ投与した。Tobramycin 40~60 mg/kg 静注により、単収縮反応は抑制され、また、投与量が多いほど作用の持続時間が延長した。Gentamicin 30~50 mg/kg 静注によっても単収縮反応は抑制され、その抑制作用は、Tobramycin よりもやや強い傾向がみられた。な

Fig. 17 Effects of tobramycin and gentamicin on the twitch tension of gastrocnemius muscle of rat *in situ*

お、*d*-Tubocurarine 0.02 mg/kg 静注によって、坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮反応は著明に抑制された (Fig. 16, Fig. 17, Table 12)。

X. ラット摘出横隔膜神経または直接刺激による横隔膜の単収縮におよぼす作用

Tobramycin $4 \times 10^{-4} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml 投与により、ラット横隔膜神経刺激による横隔膜の単収縮反応は抑制された (Fig. 18, Table 13)。直接筋刺激による単収縮反応はほとんど影響されないが、多量投与の場合、ときに

軽度の増強作用がみられた (Fig. 19)。Gentamicin $4 \times 10^{-4} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml 投与により、神経刺激収縮反応はやはり抑制されたが (Fig. 18, Table 13)、直接筋刺激による単収縮反応は多量投与の場合に増強されることがしばしばあった (Fig. 19)。神経刺激による横隔膜の単収縮の抑制作用は、Gentamicin が Tobramycin よりやや強い傾向がみられた。両薬物の上記の作用は、標本を洗浄することにより速やかに消失した。なお、生体坐骨神経—腓腹筋標本においてみられた両薬物の蓄積効果は、

Table 12 Effects of tobramycin and gentamicin on the twitch tension of gastrocnemius muscle of rat *in situ*

Compound	Dose (mg/kg iv)	No. of exp.	Control (g)	Maximal response		Duration (min)
				% decrease	time (min)	
Tobramycin	40	4	43.4 $\pm$ 2.3*	16.2 $\pm$ 9.1	2.8	10.8
	50	5	44.9 $\pm$ 2.2	58.5 $\pm$ 9.1	3.3	21.0
	60	4	42.4 $\pm$ 1.7	94.6 $\pm$ 5.4	13.2	>30 (2) death (2)
Gentamicin	30	4	51.0 $\pm$ 3.4	6.4 $\pm$ 1.5	1.9	7.5
	40	5	45.7 $\pm$ 3.8	46.8 $\pm$ 12.2	4.1	11.3 (3) >30 (2)
	50	4	45.7 $\pm$ 2.9	87.9 $\pm$ 3.5	6.6	>30
<i>d</i> -Tubocurarine	0.02	5	50.2 $\pm$ 2.4	77.5 $\pm$ 5.8	3.3	>30

* Standard error

Numerals in the parenthesis show the number of rat responded.

Fig. 18 Effects of tobramycin and gentamin on the twitch response of rat isolated diaphragm to phrenic nerve stimulation

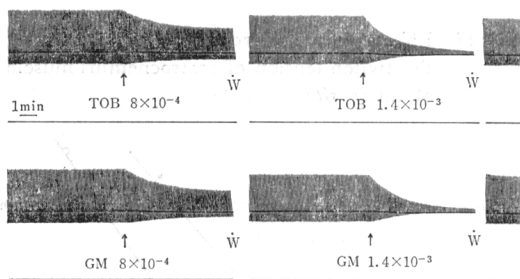


Fig. 19 Effects of tobramycin and gentamicin on the twitch response of rat isolated diaphragm to direct and indirect stimulation

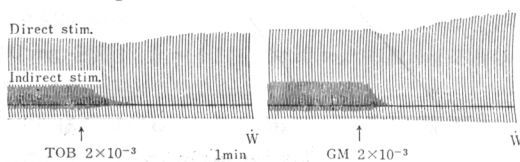


Table 13 Effects of tobramycin and gentamicin on the twitch response of diaphragm to phrenic nerve stimulation in rats

Compound	Concn. (g/ml)	No. of exp.	% inhibition
Tobramycin	4×10^{-4}	3	5.0 $\pm$ 2.9*
	6×10^{-4}	3	13.9 $\pm$ 8.5
	8×10^{-4}	4	46.2 $\pm$ 3.7
	10^{-3}	5	63.8 $\pm$ 6.5
	1.4×10^{-3}	6	75.9 $\pm$ 6.5
	2×10^{-3}	3	100
Gentamicin	4×10^{-4}	3	15.3 $\pm$ 3.5
	6×10^{-4}	3	31.6 $\pm$ 18.3
	8×10^{-4}	3	65.7 $\pm$ 17.9
	10^{-3}	4	73.4 $\pm$ 12.2
	1.4×10^{-3}	3	97.0 $\pm$ 3.0
	2×10^{-3}	2	100
<i>d</i> -Tubocurarine	3×10^{-6}	10	100

* Standard error.

この摘出横隔膜標本ではほとんどみられなかった。

XI. カエル摘出腹直筋の Ach 投与による収縮におよぼす作用

Tobramycin $5 \times 10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/ml 投与は, Ach. 10^{-6} g/ml 投与によるカエル摘出腹直筋の収縮作用を抑制した。Gentamicin $10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/ml 投与によっても, Ach 10^{-6} g/ml 投与による収縮作用は抑制された (Fig. 20, Table 14)。この Ach の Nicotinic 作用に対する抑制作用は, Tobramycin が Gentamicin よりやや強い傾向があったが (Fig. 21), 標本を洗浄することにより速やかに消失した。また, *d*-Tubocurarine $5 \times 10^{-7} \sim 10^{-6}$ g/ml 投与によって, Ach 10^{-6} g/ml 投与によるカエル腹直筋の収縮作用は著明に抑制された (Fig. 20, Table 14)。

XII. ネコ上頸部交感神経節におよぼす作用

Tobramycin および Gentamicin 25 mg/kg の静注により, I. において記載したように, 血圧下降作用および呼吸抑制作用がみられたが, この間, 頸部交感節前

Fig. 20 Effects of tobramycin and gentamicin on the acetylcholine contracture in the frog isolated r. abdominal muscle

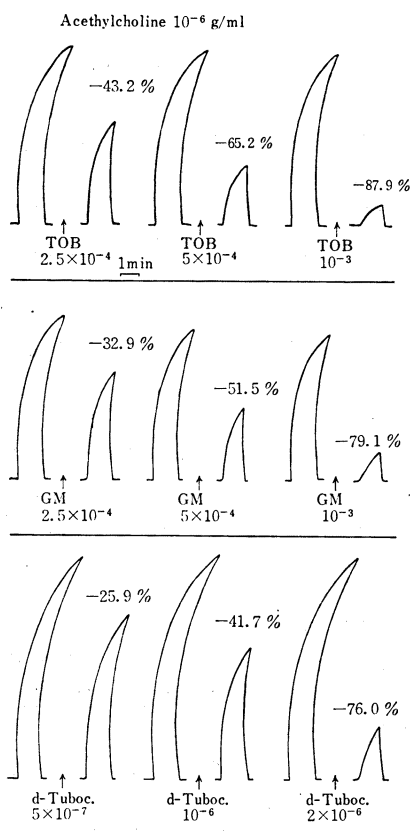


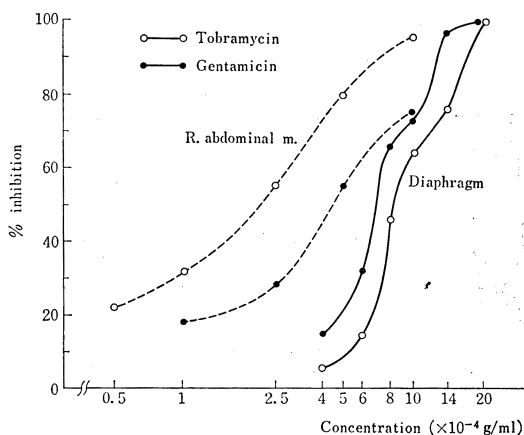
Table 14 Effects of tobramycin and gentamicin on the Ach (10^{-6} g/ml) contracture in the frog isolated rectus abdominal muscle

Compound	Concn. (g/ml)	% inhibition
Tobramycin	5×10^{-5}	$22.1 \pm 4.2^*$
	10^{-4}	32.4 ± 4.0
	2.5×10^{-4}	54.6 ± 16.5
	5×10^{-4}	79.9 ± 8.6
	10^{-3}	94.7 ± 3.4
Gentamicin	10^{-4}	18.1 ± 2.0
	2.5×10^{-4}	27.7 ± 2.6
	5×10^{-4}	54.9 ± 6.9
	10^{-3}	74.7 ± 10.3
<i>d</i> -Tubocurarine	5×10^{-7}	39.6 ± 8.1
	10^{-6}	60.6 ± 9.5

* Standard error

Number of preparation: 3

Fig. 21 Effects of tobramycin and gentamicin on the Ach contracture in frog isolated r. abdominal muscle and twitch response in rat isolated diaphragm to phrenic nerve stimulation



神経刺激による瞬膜の収縮作用はまったく影響されなかった。対照薬として用いた Hexamethonium の 2.5 mg/kg の静注は, この収縮作用を著明に抑制した (Fig. 22, Fig. 23)。したがって, Tobramycin は神経節および交感神経系に対して作用を有しないように思われる。

XIII. 尿排泄ならびに尿イオンにおよぼす作用

1. マウス

Tobramycin の 20mg/kg, 100 mg/kg の 2 用量の投

Fig. 22 Effects of tobramycin and hexamethonium on the contractile response of nictitating membrane to preganglionic cervical nerve stimulation in cat

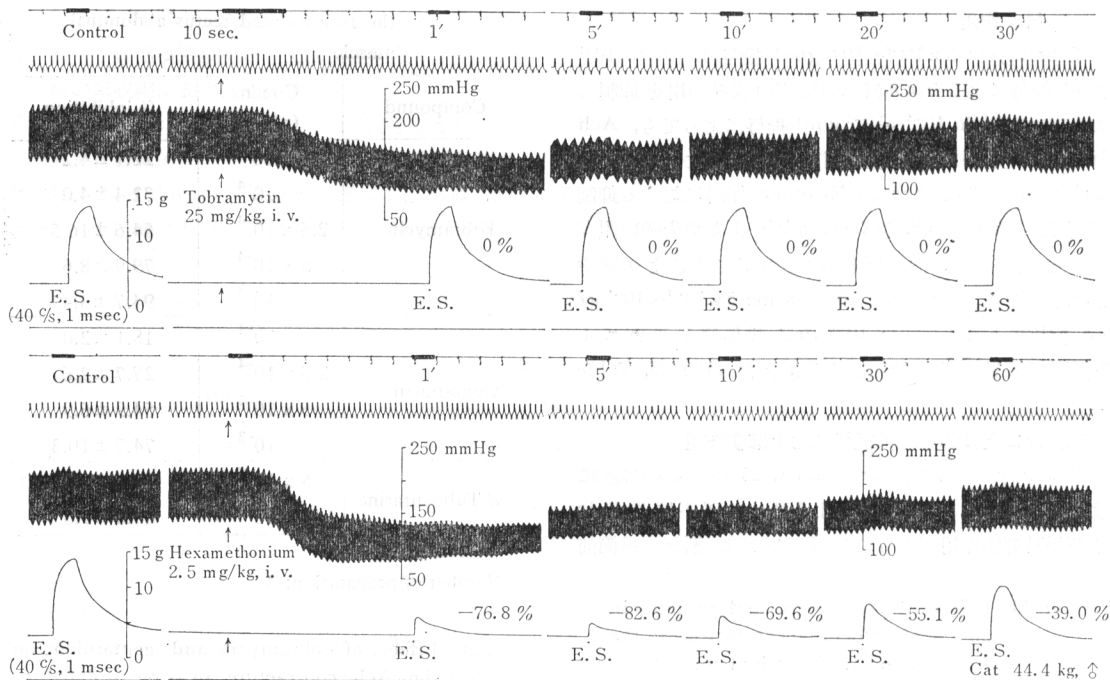
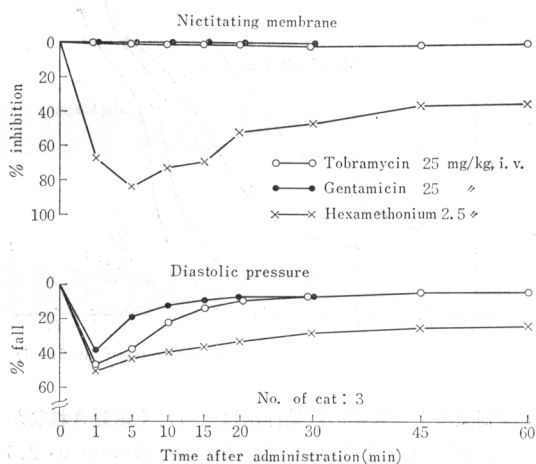


Fig. 23 Effects of tobramycin, gentamicin and hexamethonium on the contractile response of cat nictitating membrane to preganglionic cervical nerve stimulation



与において、20 mg/kg 投与群では、3群の平均尿排泄量は対照群（蒸留水投与群）に比べて増加の傾向を示したが、*t* 検定の結果、有意でなかった。 Na^+ 排泄量は、20 mg/kg、100 mg/kg 投与群とも対照群に比べて増加の傾向を示したが、*t* 検定の結果、有意でなく、 K^+ 排

泄量は両投与群とも対照群とほとんど差のないものであった。

Gentamicin の 10 mg/kg、50 mg/kg の投与で、尿排泄量、 Na^+ 排泄量は対照群に比べ増加の傾向を示し、10 mg/kg 投与群では対照群に比べて有意であった。 K^+ 排泄量は、両投与群とも対照群とほとんど差のないものであった。

なお、Chlorothiazide の 50 mg/kg の投与では、尿排泄量、 Na^+ 排泄量は有意に増加し、明らかに利尿作用を示した (Table 15)。

2. ラット

Tobramycin の 20 mg/kg、100 mg/kg の2用量の投与では、平均尿排泄量、 Na^+ および K^+ 排泄量は対照群に比べてほとんど差はなく、 Cl^- 排泄量は両投与量群で軽度増加の傾向を示したが、有意なものではなかった。

Gentamicin の 20 mg/kg、100 mg/kg の投与で、尿排泄量は有意な増加を示さなかったが、 Na^+ 、 Cl^- 排泄量は 100 mg/kg 投与群で、 K^+ 排泄量は両投与量群で有意に増加した。

また、Chlorothiazide の 100 mg/kg の投与により、尿排泄量、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 排泄量はいずれも有意に増加し、著明な利尿作用を示した (Table 16)。

Table 15 Effects of tobramycin and gentamicin on the urinary excretion in mice

Compound	Dose (mg/kg) i.m.	Groups ^{a)}	Urinary volume ^{b)} (g)	P	Na ⁺ b) (μEq)	P	K ⁺ b) (μEq)	P
Vehicle ^{c)}	—	3	2.8 ± 0.09	—	107 ± 22.5	—	108 ± 28.3	—
Tobramycin	20	3	3.6 ± 0.58	>0.05	224 ± 63.6	>0.05	119 ± 39.1	>0.05
	100	3	2.8 ± 0.33	>0.05	164 ± 39.0	>0.05	84 ± 18.9	>0.05
Gentamicin	10	3	4.1 ± 0.41	<0.05	303 ± 34.6	<0.02	106 ± 20.3	>0.05
	50	3	3.5 ± 0.81	>0.05	227 ± 77.6	>0.05	100 ± 29.0	>0.05
Chlorothiazide	50	3	6.1 ± 0.17	<0.001	794 ± 50.2	<0.001	195 ± 18.8	>0.05

a) : 5 mice for a group, b) : Total excretion for 5 hours, c) : Distilled water

Saline loaded volume: 1.0 ml/mouse i.p.

Table 16 Effects of tobramycin and gentamicin on the urinary excretion in rats

Compound	Dose (mg/kg) i.m.	No. of rats	Urinary volume ^{a)} (ml)	P	Na ⁺ a) (μEq)	P	K ⁺ a) (μEq)	P	Cl ⁻ a) (μEq)	P
Vehicle ^{b)}	—	6	0.8 ± 0.39	—	32.3 ± 17.9	—	27.5 ± 14.7	—	65.2 ± 42.8	—
Tobramycin	20	6	0.6 ± 0.29	>0.05	28.5 ± 14.4	>0.05	45.0 ± 21.3	>0.05	92.4 ± 42.5	>0.05
	100	6	0.8 ± 0.33	>0.05	42.5 ± 23.9	>0.05	46.0 ± 16.7	>0.05	120.0 ± 46.2	>0.05
Gentamicin	20	6	1.0 ± 0.18	>0.05	121.6 ± 40.7	>0.05	116.2 ± 17.2	<0.01	222.7 ± 63.6	>0.05
	100	6	2.0 ± 0.49	>0.05	168.8 ± 36.2	<0.01	159.3 ± 37.8	<0.01	284.6 ± 66.4	<0.02
Chlorothiazide	100	6	5.4 ± 0.59	<0.001	656.2 ± 40.0	<0.001	218.6 ± 17.9	<0.001	750.7 ± 65.0	<0.001

a); Total excretion for 5 hours, b); Distilled water, Saline loaded volume; 2.5 ml/100 g p.o.

考 案

抗生物質の自律神経に対する薬理作用は、1) Cholinergic な作用を示すもの、2) 筋麻痺を示すもの、3) Adrenergic な作用を示すもの、および4) 筋刺激作用を示すものに分類される(中塚⁹⁾)。このうち、ほとんどの抗生物質は、Cholinergic 作用かまたは筋直接麻痺作用を示し、後2者を示すものはまれである。今回、われわれが、薬物安全性確認の立場から、各種の動物について一般薬理作用を検討した Tobramycin および比較対照薬として用いた Gentamicin は、いずれも軽度ながら、血圧下降作用(ネコ)、心臓運動抑制作用(モルモット)、末梢血管拡張作用(ネコ)、腸管運動抑制作用(ウサギ)、摘出腸管における抗 BaCl₂ 作用(モルモット、Tobramycin のみ検討)、小腸炭末輸送能抑制作用(マウス)および摘出子宮運動抑制作用(ラット)を示し、主に筋麻痺を示す群に属すると思われる。なお、BENZI ら¹⁰⁾は、モルモットの摘出および生体子宮、またイヌの生体子宮について Gentamicin の収縮作用を報告しており、われわれのラットにおける結果と相反するが、これは種属差および実験条件の差によるものと思わ

れる。抗生物質は、一般に血圧を下降させ、呼吸を促進させるものが多いが(中塚⁹⁾)、Tobramycin および Gentamicin は、呼吸運動に対しては軽度ながら抑制的であった。Tobramycin および Gentamicin を筋注した場合の血圧下降作用および心拍数減少作用の最大反応が、薬物投与後20~90分の間にえられることは、ヒトにおいて同じく筋注した場合、この間にこれらの薬物の最高血清中濃度がえられる(MEYER & HIRSCHMAN¹³⁾) ことと一致している。

強度の差はあるが、各種の抗生物質が運動神経—筋接合部を遮断することはよく知られている(ADAMSON ら¹³⁾)。Gentamicin についても BRAZIL らは¹⁴⁾ 運動神経—筋接合部の遮断作用をみとめ、その強度は、ラットの摘出横隔膜神経—横隔膜標本において Neomycin の約2分の1程度であることを報告している。さらに、DRETCHEN ら¹⁵⁾ は、Gentamicin の運動神経—筋接合部遮断作用には、その神経末梢部よりの Ach の遊離を阻害する作用が加味していることをみた。今回のわれわれの実験も、ラット生体坐骨神経—腓腹筋標本およびラット摘出横隔膜神経—横隔膜標本では、Gentamicin のほうが Tobramycin よりも抑制作用が強い傾向がみら

れたが、逆にカエル摘出腹直筋標本では、Tobramycin のほうが Gentamicin よりも抑制作用が強い傾向がみられたことは、上記の Gentamicin の神経末梢に対する Ach の遊離阻害作用を考えると、都合よく説明できるかもしれない。

Tobramycin と Gentamicin の作用を比較してみると、一般に平滑筋臓器（ネコ後肢血管、マウス小腸、ウサギ摘出小腸、モルモット摘出腸管およびラット摘出子宮）では、Tobramycin が Gentamicin よりきわめてわずかながら強い傾向がみられ、いっぽう運動神経—筋接合部（ラット生体坐骨神経—腓腹筋標本およびラット摘出横隔膜神経—横隔膜標本）およびモルモット心臓収縮力に対しては、Gentamicin が Tobramycin よりわずかながら強い傾向がみられるように思われる。しかし、Tobramycin が Gentamicin に比べてとくに強い薬理作用を示すことはなかった。

結 論

1. Tobramycin (TOB) の静注または筋注により、Gentamicin (GM) とほぼ同程度の麻酔ネコ血圧下降、心拍数の減少および呼吸数減少がみられた。

2. TOB の投与は、モルモット摘出心房の収縮力を抑制し、その拍動数を減少した。この抑制作用は、GM よりもやや弱い傾向がみられた。また、TOB は LANGENDORFF 法によるモルモット摘出心臓の収縮力を抑制し、その拍動数を減少した。

3. TOB および GM の投与は、麻酔ネコの後肢血管を軽度拡張した。この血管拡張作用は、TOB が GM に比べてやや強い傾向を示した。

4. TOB および GM の静注は、マウス小腸の炭末輸送能を抑制する傾向があった。また、両薬物の投与は、ウサギ摘出腸管の筋緊張度を低下し、自発性収縮の振巾を減少した。また、アセチルコリン、ヒスタミンおよび塩化バリウム投与によるモルモット摘出腸管の収縮作用は、TOB および GM により軽度に抑制された。

5. TOB および GM の投与により、ラット摘出子宮筋緊張度の低下、および運動抑制がみられ、この抑制作用は、TOB が GM よりやや強い傾向であったが、ウサギ生体子宮運動に対して TOB は影響を与えなかった。

6. TOB および GM の静注は、ラット生体坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮を抑制した。また、ラット摘出横隔膜神経刺激による横隔膜の単収縮反応も抑制した。上記の両反応に対する抑制作用は、GM が TOB よりやや強い傾向を示した。アセチルコリン投与によるカエル摘出腹直筋の収縮作用は、やはり両薬物により抑制されたが、この抑制作用は TOB が GM よりやや強い

傾向を示した。

7. TOB および GM は、ネコの頸部交感神経節前線維刺激による瞬膜の収縮作用に影響を与えなかった。

8. TOB は、マウス、ラットの尿、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- の排泄量にほとんど作用を示さなかったが、GM はこれらを有意に増加する傾向を示した。

以上のことから、Tobramycin が Gentamicin に比べて、各種動物の循環器系、消化器系、筋系および尿排泄に対して、とくに強い薬理作用を示すとは思われない。

文 献

- 1) BLACK, H.R. & R.S. GRIFFITH: Preliminary studies with nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*: 314~321, 1971
- 2) MEYER, R.D.; L.S. YOUNG & D. ARMSTRONG: Tobramycin (nebramycin factor 6): *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Microbiol.* 22: 1147~1151, 1971
- 3) MEYERS, B.R. & S.Z. HIRSCHMAN: Tobramycin: *in vitro* antibacterial spectrum of a new aminoglycoside. *J. Clin. Pharmacol.*, 12: 313~320, 1972
- 4) 上田元彦, 松村彰一, 松田三郎: マウス消化管輸送能におよぼす諸種薬物の作用. 塩野義研究所年報 15: 174, 1965
- 5) 高柳一成: スクリーニング法と問題点. 応用薬理 2: 131, 1968
- 6) 峰下鎮雄, 松村彰一, 木本定利, 宇野 攻: マウス利尿作用検定法補遺. 応用薬理 4: 33, 1970
- 7) CORNISH, E.J.; *et al.*: The diuretic activity of clorexolone and some related phthalimides and 1-oxoisindolines. *J. Pharm. Pharmacol.* 18: 65, 1966
- 8) 石井 暢: 生化学領域における光電比色法各論 3. 化学の領域, 増刊47号, 南江堂
- 9) 中塚正行: 抗生物質の薬理作用. 医学のあゆみ 56: 285, 1966
- 10) BENJI, G.; *et al.*: Action of gentamicin, ampicillin and ampicillin on uterine tone and motility. *Jap. J. Pharmacol.* 22: 571, 1972
- 11) 武田 寛: 子宮の活動性. 日本生理誌 34: 341, 1972
- 12) MEYERS, B.R. & S.Z. HIRSCHMAN: Pharmacological studies on tobramycin and comparison with gentamicin. *J. Clin. Pharmacol.* 12: 321~324, 1972
- 13) ADAMSON, R.H.; *et al.*: Neuromuscular blocking

- properties of various polypeptide antibiotics.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 105: 494, 1960
- 14) BRAZIL, O.V. & J.P. FRANCESCHI: The neuromuscular blocking action of gentamicin. Arch. intern. Pharmacodyn. 179: 65, 1969
- 15) DRETCHEN, K.L.; *et al.*: Effect of various antibiotics on neuromuscular transmission. Europ. J. Pharmacol. 18: 201, 1972

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN EFFECTS OF TOBRAMYCIN ON CARDIOVASCULAR, RESPIRATORY, MUSCULAR, AND URINARY EXCRETORY SYSTEMS

HIROSHI TAKEDA, HIRONORI NAKANISHI, SHOICHI MATSUMURA,
SABURO MATSUDA, MASARU KAWAKAMI, KOICHI OTANI,
OSAMU UNO and AKIKO KANESHIRO
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

The pharmacodynamic actions of tobramycin (TOB), a new aminoglycoside antibiotic, were studied and compared with those of gentamicin (GM).

1) Decrease of blood pressure, respiratory rate, and heart rate were observed after intravenous or intramuscular administration of TOB or GM in anaesthetized cats. (potency: TOB=GM)

2) Contractile force and rate of spontaneously beating isolated guinea-pig right atrial strip were decreased by TOB or GM. (TOB<GM)

Contractile force and rate of isolated guinea-pig heart examined by LANGENDORFF technique were also decreased by TOB.

3) TOB and GM caused slight vasodilatation in hind-leg of anaesthetized cat. (TOB>GM)

4) Intravenous administration of TOB or GM suppressed the ability of the intestinal tract to propel charcoal meal. TOB or GM reduced the muscular tonus and amplitude of spontaneous contraction in isolated rabbit intestine, and also suppressed the contractile response to Ach., histamine and barium in isolated guinea-pig ileum. (TOB>GM)

5) Myometrial tonus and motility of isolated rat uterus were decreased by TOB or GM. (TOB>GM)
However, TOB showed no effect on uterine motility of rabbit *in situ*.

6) Twitch response of the gastrocnemius muscle and diaphragm to nerve stimulation was depressed by TOB or GM. (TOB<GM)

Contraction of isolated recto-abdominal muscle of frog in response to Ach. was inhibited by TOB or GM. (TOB>GM)

7) Contractile response of nictitating membrane to preganglionic stimulation of superior cervical ganglion in cat was not affected by TOB or GM.

8) Amount of urine and excreted ion such as Na⁺, K⁺ and Cl⁻ were hardly altered by TOB, but significantly increased by GM.