

## Aminoglycoside 系抗生物質: KW-1062 に関する薬理学的研究 (第1報 一般薬理作用)

山中康光・河野静子・建石英樹・荒谷春恵  
広島大学医学部薬理学教室

KW-1062 は 1971 年協和醸酵東京研究所で発見<sup>1)</sup>された新 Aminoglycoside 系抗生物質であり, *Micromonospora sagamiensis* によって産生され, 化学構造的には Gentamicin に類似し, Gentamicin C<sub>1a</sub> の 6'N に methyl 基が導入されたものであると報告されている。その抗菌スペクトラムは他の Aminoglycoside 系抗生物質と同様に広範囲であり, 特に緑膿菌, 変形菌等グラム陰性菌に対し強い抗菌力をしめすことを特徴とする。ところで, その薬理作用のうち, 急性毒性 (LD<sub>50</sub>) はマウスでは 244.5 mg/kg (im) および 74.7 mg/kg (iv) ならびにラットでは 683.5 mg/kg (im) および 111.5 mg/kg (iv) と報告されており, また, 慢性毒性についても 63 mg/kg 以上 6 カ月連続投与により, 1, 2 所見に異常がみとめられたと報告されている。

私どもは KW-1062 入手の機会をえたので, 主としてその一般薬理作用を検討し, 他の Aminoglycoside 系抗生物質 Gentamicin など<sup>3-9)</sup>と比較した。

### I. 実験材料

1. 供試動物: 体重 2.2 kg 前後の健常雄性ウサギ, 体重 300 g 前後の健常雄性モルモット, 体重 180 g 前後の非妊健常雌性, 自家妊娠 (第 16~19 日) および健常雄性 Wistar 系ラットならびに体重 20 g 前後の健常雌性 dd 系マウスを用いた。

2. 供試薬物: KW-1062 (0-2-amino-6-(methylamino)-2,3,4,6-tetrahydroxy- $\alpha$ -D-erythrohexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-0-[3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)- $\beta$ -L-arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-deoxy-D-streptamine) (協和醸酵), Atropine sulfate (At) (東京化成), Histamine dihydrochloride (Hist) (和光純薬), Acetylcholine chloride (Ach) (第一製薬), Adrenaline hydrochloride (Ad) (三共), Barium chloride (BaCl<sub>2</sub>) (石津製薬), Pentobarbital sodium (大日本製薬), Procaine hydrochloride (第一製薬), Ethylether (林純薬, 特級), Pentetrazol (三共), Gentamicin sulfate (塩野義), Neostigmine methylsulfate (塩野義) および *d*-Tubocurarine chloride (吉富) をそれぞれ使用の際, 生食塩水, 栄養液に溶解または懸濁液として実験に用いた。なお KW-1062 は力価で表示した。

### II. 実験方法

#### 1. 循環器に及ぼす影響

i) 呼吸および血圧に対する作用: 体重 2.0~2.5 kg の健常雄性ウサギを用い, Pentobarbital sodium 30 mg/kg (iv) で麻酔後, 背位に固定し, 気管にカニューレを挿入し, 呼吸ピックアップ (日本光電 MTR-2TI) を介し, ならびに, 右総頸動脈にカニューレを挿入し, 血圧トランスジューサー (日本光電 MPU-0.5) を介し, 多用途監視記録装置 (日本光電 RM-45) に接続して呼吸および血圧を同時記録した。被検液は大腿静脈からカニューレを通じて, 原則として 0.5 ml を超えないように注入し, 直ちに生食塩水 0.5 ml を注入した。

ii) 摘出モルモット心房に対する作用: 体重 250~300 g の健常雄性モルモットを用い, 常法にしたがい心房標本を作り, 直ちに混合ガス (95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>) を飽和させた 30°C の TYRODE 液を充した MAGNUS 槽に懸垂し, その自動運動を FD ピックアップ (日本光電 SB-IT) を介して記録した。

iii) 心電図に対する作用: 体重 2.0~2.5 kg の健常雄性ウサギを背位に固定し, 充分安静となった後に実験を開始した。薬物は耳静脈から注射し, その際液量は 1 ml を超えないようにした。薬物適用直後から 15 秒, 30 秒, 45 秒, 1 分, 1.5 分, 2 分, 3 分, 4 分, 5 分, 7 分および 10 分後の心電図 (第 II 誘導) を日本光電心電計 (MC-11) を用いて記録し, 薬物適用前のそれと比較した。

iv) 血管に対する作用: 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。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健常ウサギの腹部に薬物液 0.1 ml を皮内に注射し, 直ちにあらかじめ 37°C に温めた 1% Trypan blue A (LOCKE 液で溶解) の 4 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, 迫田の基準にしたがい判定し, 薬物量は注射総量で表示し, 対照として,

LOCKE 液, Hist 10  $\mu$ g および Ach 1  $\mu$ g を用いた。

2. 平滑筋に及ぼす影響,

i) 摘出腸管に対する作用: 体重 2.0~2.5 kg の健康雄性ウサギを放血致死後開腹し, 回盲部附近の小腸片をとり出し, 腸内容を TYRODE 液で洗滌後, 氷室に保存したものの小片を, MAGNUS 法により, 混合ガス (95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>) を飽和した 37°C の TYRODE 液中に懸垂し, その自動運動をアイソトローニクトランスジューサー (日本光電 TD-111 S) を介して記録した。体重 250~300 g の健康雄性モルモットの摘出回腸についても, 上記同様の手技により, MAGNUS 法により, その筋緊張を FD ピックアップ (日本光電 SB-IT) を介して記録した。

ii) 摘出気管筋に対する作用: 体重 250~300 g の健康雄性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, CASTILLO らの方法にしたがい気管連鎖標本を作り, MAGNUS 法により, 混合ガス (95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>) を飽和した 37°C の RINGER 液に懸垂し, その筋緊張をアイソトローニクトランスジューサー (日本光電 TD-111 S) を介して記録した。

3. ウサギ角膜および結膜に対する影響

健康雄性ウサギを固定箱で固定し, KW-1062 を生食塩水に溶解して 0.2 ml を点眼し, 1 分間よく作用させた後, 余分の薬液をガーゼでぬぐいとり, 15 分間 1 分間隔で角膜反射および結膜の充血および浮腫の有無を観察した。なお, 対照として生食塩水および Procaine 5×10<sup>-2</sup> g/ml を用いた。

4. 麻酔ならびに睡眠増強作用

エーテル麻酔の場合は内容積 3.5 l のふた付きガラスジャーに, あらかじめ 1 分間酸素 (95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>) をふき込んだ後に, 1.2 ml の Ethylether を入れて気化させ (75% 蒸気に相当), マウスを入れて麻酔導入時間を測定し, 10 分後にマウスを外に出し, 正向反射を指

標として回復時間を測定した。

Pentobarbital 睡眠の場合はマウスに薬物皮下注射 30 分後に Pentobarbital 50 mg/kg を腹腔内投与し, 正向反射を指標として睡眠時間を測定した。

5. けいれんに及ぼす影響

マウスに薬物を腹腔内投与 30 分後に Pentetrazol 100 mg/kg を皮下注射し, けいれんの発現するまでの時間および経過を観察した。

6. 摘出ラット横隔膜神経筋標本

撲殺した成熟ラットより横隔膜神経筋標本を作製し, 栄養液中に懸垂し, 筋および神経に対し頻度 0.1 cps, パルス幅 1~2 msec, 電圧 10~40 V の条件で交互に電気刺激を加え, 惹起される筋の攣縮を煤紙上に描記させた。

7. SEDATIVE-ATAXIC SCORE

KOUZMANOFF らの方法に準拠した<sup>2)</sup>。0.95 cm の厚さで 39.4 cm の高さの木の棒を垂直に立て, マウスを上からおろさせ, つづいて 45 cm 四方の金網を 45° に傾むけ, その上にマウスをおいて, その態度から Table 1 のような score を測定し, 筋麻痺の指標とした。

8. 尿中電解質の排泄および尿所見に及ぼす影響

体重 130~140 g の雌性 Wistar 系ラットを採尿ケージ内にあらかじめ 3~4 日間飼育し, 尿量がほぼ一定した後, KW-1062 の 100, 200, 500 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間投与した。体重の測定および蓄尿の採取は毎朝一定の時刻に行い, 同時に毎日の新鮮尿について, ラプスティックス (Ames 社) およびウロペレット "U" (医学書院器材社) を用い, 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 50~500 倍稀釈して焰光光度計 (日立 FDF-II) を用いて Na および K の濃度を測定した。

III. 実験成績

1. 循環器に及ぼす影響

i) ウサギ呼吸および血圧に対する作用

Table 1 SEDATIVE-ATAXIC SCORE

Score	Back position	Activity on vertical pole	Activity on inclined screen
0	No	Grasps pole and walks down	Moves actively on screen
1	No	Grasps pole and slides down	Moves actively on screen
2	No	Grasps pole and slides down	Cannot move at all or only sluggishly
3	No	Cannot grasp pole	Cannot move at all or only sluggishly
4	No	Cannot grasp pole	Cannot hold on to screen
5	Yes	Cannot grasp pole	Cannot hold on to screen

Vertical wooden pole 39.4 cm high and 0.95 cm thick

Inclined screen (wire-mesh screen) tilted at an angle of 45° to the horizontal plane.

(according to KOUZMANOFF et al., 1958)

Fig. 1 Effect of KW-1062 on blood pressure and respiration of the rabbit

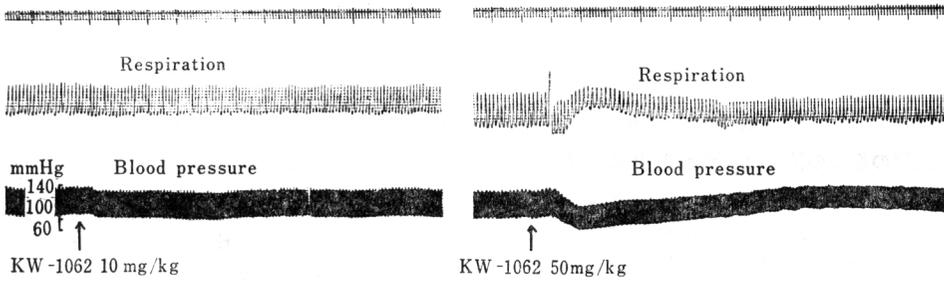
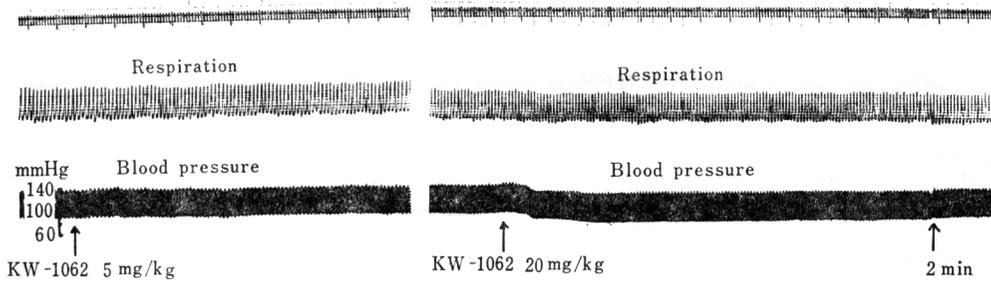


Fig. 2 Effect of KW-1062 on blood pressure of the rabbit

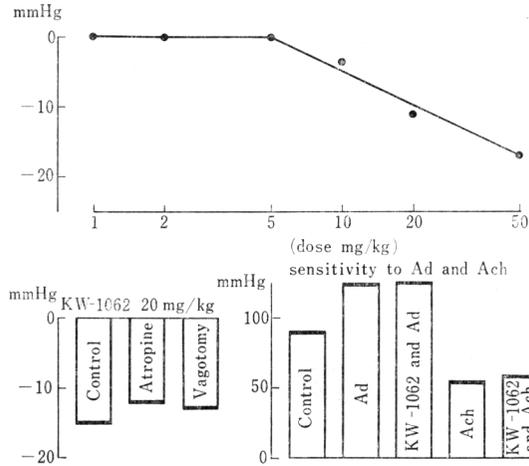


Fig. 3 Effect of KW-1062 on blood pressure and respiration of the rabbit (sensitivity to Acetylcholine)

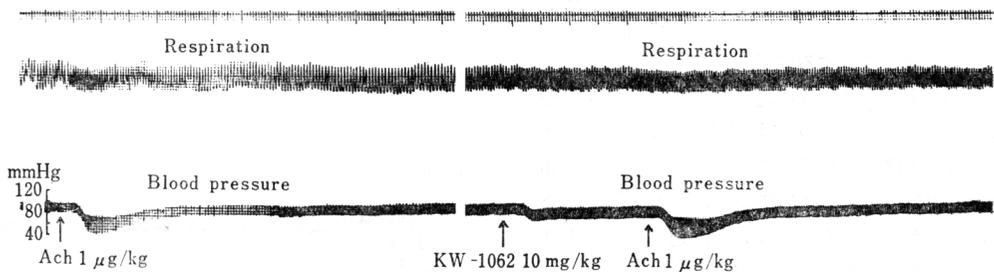
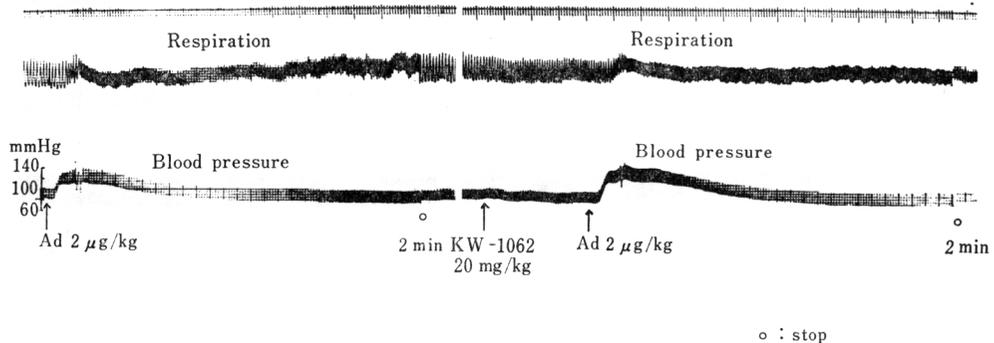


Fig. 4 Effect of KW-1062 on blood pressure and respiration of the rabbit (sensitivity to Adrenaline)



a. 単独作用: Pentobarbital 30 mg/kg (iv) で麻酔したウサギの大腿静脈から KW-1062 の 0.1~50 mg/kg を適用した際の血圧の消長は, Fig. 1, 2 に示すように, 0.1~5 mg/kg では血圧にはほとんど変化はみられないが, 10 mg/kg では 4 mmHg, 20 mg/kg では 11 mmHg および 50 mg/kg では 17 mmHg 下降した。このような血圧下降作用は一過性で数分後には回復した。呼吸に対しては 50 mg/kg で軽度抑制した。

b. Ach および Ad 感受性に及ぼす影響: Ach 1 μg/kg および Ad 2 μg/kg 適用時の Pentobarbital 麻酔ウサギの血圧の消長は, Fig. 2, 3, 4 に示すように, Ach では 36 mmHg 下降し, Ad では 33 mmHg 上昇したが, KW-1062 の 10 mg/kg 前処置により Ach および Ad 感受性にはほとんど変化はみとめられなかった。

c. Atropine 前処置および両側迷走神経切断の影響: At 2 mg/kg を大腿静脈から適用して血圧が一定となった後, KW-1062 の 20 mg/kg を適用すると, Fig. 2, 5 に示すように, 12 mmHg 下降し, 対照例と同一程度であった。また, 両側迷走神経を切断して血圧が一定となった後 KW-1062 の 20 mg/kg を適用すると 13 mmHg 下降し, 対照例と同一程度であった。

以上のように KW-1062 はウサギ血圧を 10 mg/kg 以上で下降させ, このような作用は At の前処置や両側迷走神経の切断によってもほとんど影響を受けず, また, Ach や Ad に対する感受性にも影響を与えなかった。

ii) ウサギ心電図に対する作用

KW-1062 の 1~100 mg/kg 適用時の無麻酔ウサギ心電図 (第 II 誘導) は, Fig. 6 に示すように, 50 mg/kg 以下の量適用例ではまったく影響を与えなかった。100 mg/kg 適用例でも各棘波および波形, PQ 間隔, QRS 間隔にはほとんど変化はみられないが, 適用後 1 分より著明な徐脈が出現し, 3 分後には回復した。

iii) 摘出モルモット心房に対する作用

KW-1062 の  $10^{-7}$ ~ $5 \times 10^{-4}$  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)

Fig. 5 Effect of KW-1062 on blood pressure and respiration of the rabbit (atropinization and vagotomy)

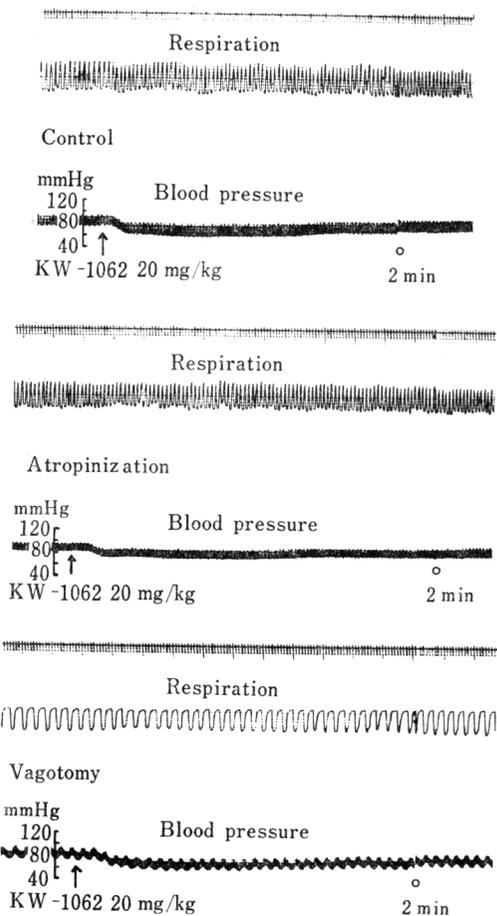
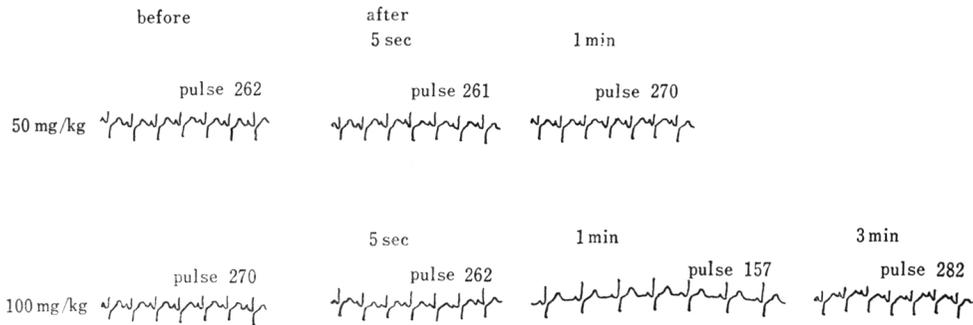


Fig. 6 Effect of KW-1062 on ECG of the rabbit



は Fig. 7 に示すように、 $10^{-6}$  g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど影響ないが、 $5 \times 10^{-5}$  g/ml 適用例ではわずかに振幅が減少し、 $5 \times 10^{-4}$  g/ml 適用例では著明に減少した。このような作用は TYRODE 液で洗滌すると速やかに回復した。At  $10^{-5}$  g/ml を前処置後 KW-1062  $5 \times 10^{-4}$  g/ml を適用しても、Fig. 8 に示すように、KW-1062 単独時と同程度の振幅の減少がみられた。

以上のように KW-1062 は摘出モルモット心房に対し、 $5 \times 10^{-5}$  g/ml 以上の濃度でその自動運動を抑制し、At の前処置によって影響をうけなかった。

iv) 血管に対する影響

a. 摘出ウサギ耳殻血管灌流量：KW-1062 の  $10^{-6}$  ~  $2 \times 10^{-1}$  g/ml Locke 液適用時の摘出ウサギ耳殻血管灌流量（1分間）は、Fig. 9 に示すように、適用前 47

Fig. 7 Effect of KW-1062 on the isolated atrium of the guinea pig

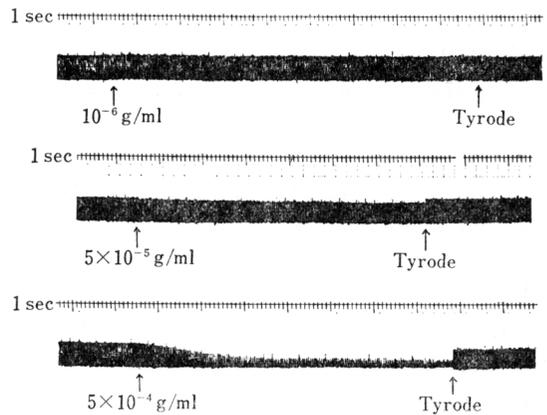


Fig. 8 Effect of KW-1062 on the isolated atrium of the guinea pig (pretreated with Atropine)

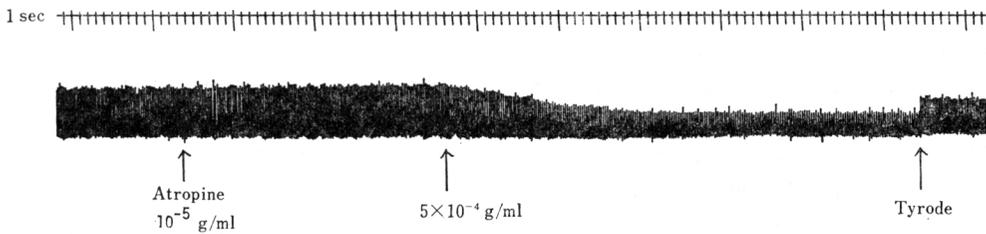


Fig. 9 Effect of KW-1062 on rabbit ear vessels

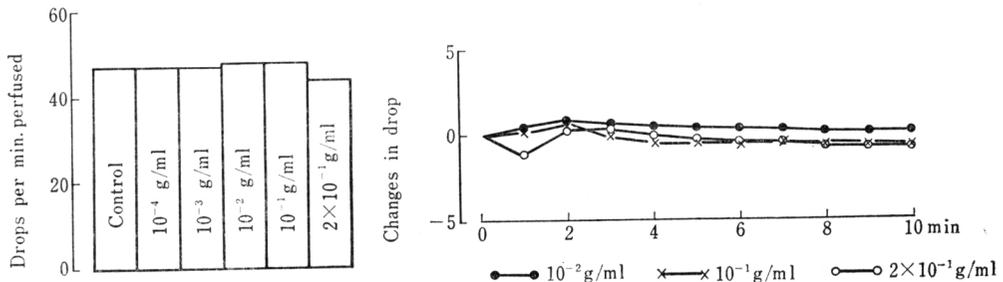
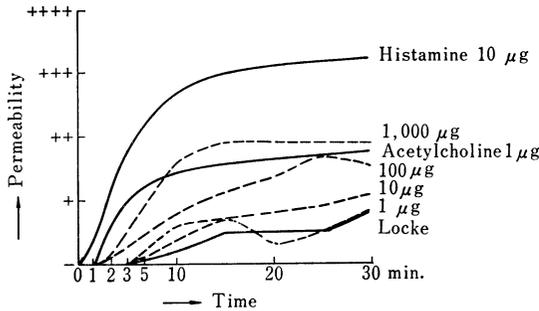


Fig. 10 Effect of KW-1062 on permeability of rabbit skin vessels



滴/分に対し、 $10^{-6} \sim 10^{-1}$  g/ml 適用例 47~48 滴/分であり、ほとんど変化ないが、 $2 \times 10^{-1}$  g/ml 適用例では 44 滴/分であり、わずかに血管収縮の傾向をしめした。その際の経時変化は 1 分が peak であり、2 分後には回復した。

b. ウサギ皮膚血管透過性: KW-1062 の 1~1,000 µg LOCKE 液適用時の色素透過性を、対照として LOCKE 液、さらに、Hist 10 µg および Ach 1 µg のそれと比較した。

Fig. 10 に示すように、1 µg 適用例では LOCKE 液と同一程度であるが、10 µg 適用例では軽度亢進し、100 µg および 1,000 µg 適用例では亢進し、Ach 1 µg のそれと同程度であった。

2. 平滑筋に及ぼす影響

i) 摘出腸管に対する作用

a. 単独作用:

イ) 摘出ウサギ腸管 KW-1062 の  $10^{-7} \sim 10^{-3}$  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. 11 に示すように、 $5 \times 10^{-5}$  g/ml 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 以上の濃度では濃度にはほぼ比例して自動運動の抑制がみられ、 $10^{-3}$  g/ml では自動運動が停止したが、筋緊張は低下しなかった。このような作用は TYRODE 液で洗滌すると速やかに回復した。

Fig. 11 Effect of KW-1062 on the isolated intestine of the rabbit

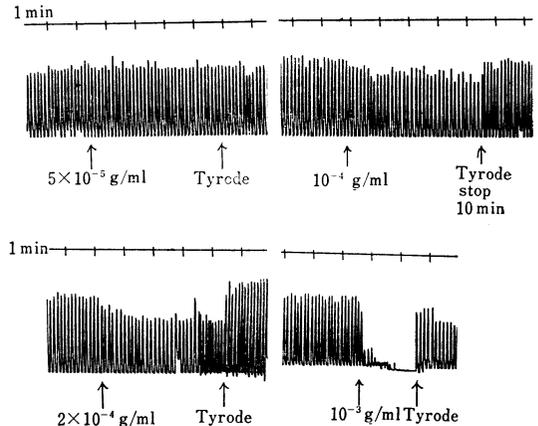
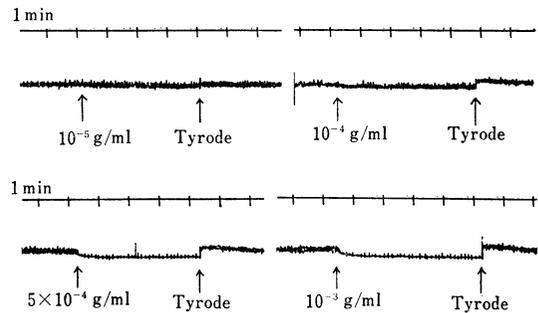


Fig. 12 Effect of KW-1062 on the isolated intestine of the guinea pig



ロ) 摘出モルモット腸管 KW-1062 の  $10^{-7} \sim 10^{-3}$  g/ml TYRODE 液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は、Fig. 12 に示すように、 $10^{-5}$  g/ml 以下の濃度適用例では変化ないが、 $10^{-4}$  g/ml 以上の濃度適用例では、濃度にはほぼ比例して筋緊張の低下がみとめられた。このような作用は TYRODE 液で洗滌すると速やかに回復した。

b. 1, 2 薬物との併用作用: Fig. 13 に示すように、Hist  $2 \times 10^{-8}$  g/ml による摘出モルモット腸管筋緊張上

Fig. 13 Effect of KW-1062 on the isolated intestine of the guinea pig (combination with Histamine)

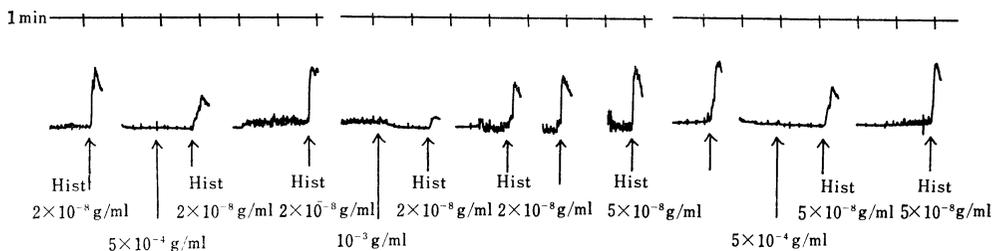


Fig. 14 Effect of KW-1062 on the isolated intestine of the guinea pig (combination with Acetylcholine)

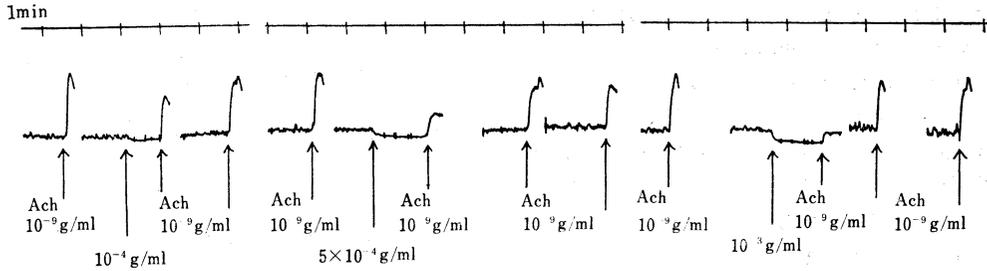


Fig. 16 Effect of KW-1062 on the isolated intestine of the rabbit (combination with Barium chloride)

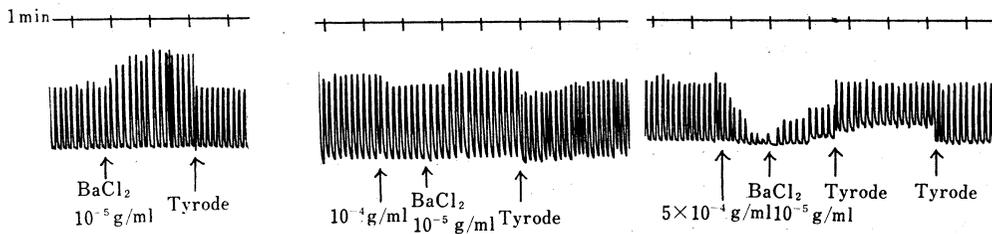
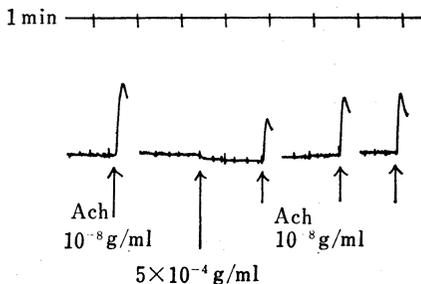


Fig. 15 Effect of KW-1062 on the isolated intestine of the guinea pig (combination with Acetylcholine)

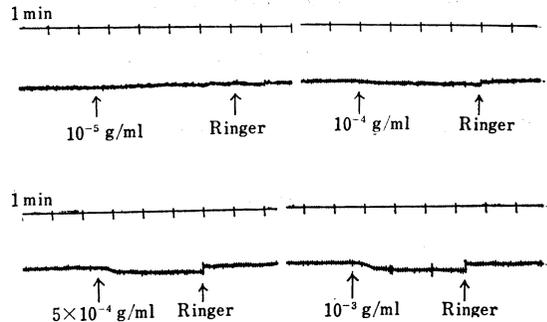


昇作用は、KW-1062 の  $5 \times 10^{-4}$  および  $10^{-8}$  g/ml の前処置により、濃度にはほぼ比例して抑制された。Fig. 14, 15 に示すように、Ach  $10^{-9}$  および  $10^{-8}$  g/ml による摘出モルモット腸管筋緊張上昇作用は、KW-1062 の  $10^{-4} \sim 10^{-3}$  g/ml の前処置により、濃度にはほぼ比例して抑制された。摘出ウサギ腸管に対する BaCl<sub>2</sub>  $10^{-5}$  g/ml の腸管運動亢進作用は、Fig. 16 に示すように、KW-1062  $10^{-4}$  および  $5 \times 10^{-4}$  g/ml の前処置により軽度抑制された。

以上のように KW-1062 は摘出ウサギ腸管の自動運動を抑制し、摘出モルモット腸管の筋緊張を低下した。つぎに 1, 2 薬物との併用では、抗 Hist 作用、抗 Ach 作用および抗 BaCl<sub>2</sub> 作用がみられた。

ii) 摘出モルモット気管筋に及ぼす影響

Fig. 17 Effect of KW-1062 on the isolated trachea of the guinea pig



KW-1062 の  $10^{-7} \sim 10^{-3}$  g/ml RINGER 液適用時の摘出モルモット気管筋緊張は、Fig. 17 に示すように、 $10^{-5}$  g/ml 以下の濃度適用例では影響はみられないが、 $10^{-4}$  g/ml 以上の濃度適用例では、濃度にはほぼ比例して筋緊張の低下がみられた。このような作用は RINGER 液で洗滌すると速やかに回復した。

iii) 摘出ラット子宮に及ぼす影響

KW-1062 の  $10^{-7} \sim 10^{-4}$  g/ml RINGER-LOCKE 液適用時の摘出ラット子宮 (非妊および妊娠) 自動運動 (振幅および筋緊張) は、Fig. 18 に示すように、非妊子宮では  $10^{-5}$  g/ml 以下の濃度適用例では影響されないが、 $2 \times 10^{-5}$  g/ml 以上の濃度適用例では振幅および筋緊張は抑制され、 $10^{-4}$  g/ml では自動運動は停止した。妊娠子宮の場合には、Fig. 19 にしめすように  $10^{-6}$  g/ml 以

下の濃度適用例ではほとんど影響されないが、 $2 \times 10^{-6}$  g/ml 以上の濃度適用例では自動運動が抑制され、 $2 \times 10^{-5}$  g/ml では停止した。このような作用は RINGER-LOCKE 液で洗滌すると速やかに回復した。

3. ウサギ角膜および結膜に対する作用

KW-1062 の  $10^{-3} \sim 10^{-1}$  g/ml 生食塩水を1分間角膜および結膜に作用させた際、角膜反射を指標として、局所麻酔作用はみとめられず、結膜にも充血、浮腫などの刺激作用もほとんどみとめられなかった。

4. 麻酔ならびに睡眠増強作用

i) エーテル麻酔

マウスに KW-1062 の 100 mg/kg を皮下注射した場合、麻酔導入時間はほとんど対照群と変わらず、麻酔持続時間は、Table 2 に示すように、対照群が 292 秒に対し KW-1062 注射群は 288 秒であり、麻酔増強作用をしめさなかった。

ii) Pentobarbital 睡眠

マウスに KW-1062 の 100 mg/kg 皮下注射した場合、Pentobarbital による睡眠時間は、Table 2 に示すように、対照群が 93.8 分であるのに対し、KW-1062 注射群は 92.7 分であり、睡眠時間に影響しなかった。

5. けいれんに及ぼす影響

マウスに KW-1062 の 100 mg/kg を腹腔内注射した

Fig. 18 Effect of KW-1062 on the isolated uterus of the rat

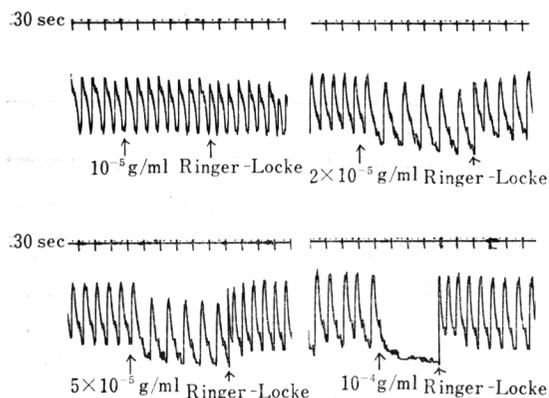


Fig. 19 Effect of KW-1062 on the isolated uterus of the pregnant rat

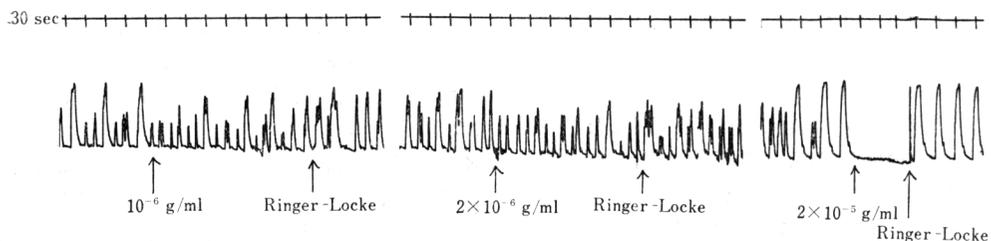


Table 2 Effect of KW-1062 on Ether anesthesia and Pentobarbital sleep in mice

	Control	KW-1062 100 mg/kg sc
Ether anesthesia	292 ± 31.4 sec (10)	288 ± 31.4 sec (11)
Pentobarbital sleep	93.8 ± 12.9 min (11)	92.7 ± 14.3 min (11)

Table 3 Effect of KW-1062 on Pentetrazol convulsions in mice

	Control		KW-1062 100 mg/kg ip	
	Onset	Rate	Onset	Rate
Pentetrazol convulsions	5.2 min	6/6	6.8 min	6/6

場合、Table 3 に示すように Pentetrazol によるけいれん発現時間は、対照群とほとんど変わらず、全例間代性けいれんが発現し、Pentetrazol けいれんに対し防禦効果を示さなかった。

6. 骨格筋に及ぼす影響

i) 摘出ラット横隔膜神経筋標本

KW-1062 の  $10^{-6} \sim 5 \times 10^{-4}$  g/ml TYRODE 液適用時の摘出ラット横隔膜神経筋標本の電気刺激による筋収縮は Fig. 20 に示すように、 $10^{-4}$  g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど影響されないが、 $5 \times 10^{-4}$  g/ml 適用例では間接刺激による収縮が抑制された。

ii) SEDATIVE-ATAXIC SCORE

Fig. 20 Effect of KW-1062 on phrenic nerve-diaphragm preparation of the rat (indirect stimulation)

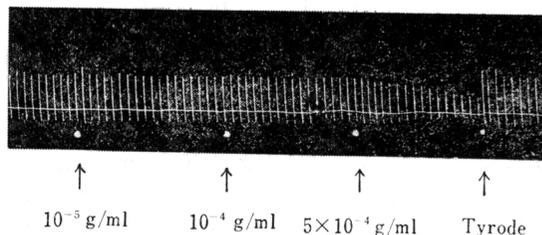
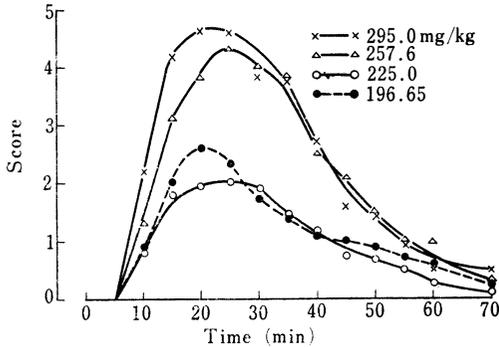


Fig. 21 SEDATIVE-ATAXIC SCORE in mice injected KW-1062 (sc)



a. 単独作用: マウスに KW-1062 の等比的用量 (171.75~295.0 mg/kg) を皮下注射し, 経時的に SEDATIVE-ATAXIC SCORE を測定した。SCORE の経時的变化は, Fig. 21 に示すように, 薬物量の増加にしたがい発現する SCORE も高くなり, peak は 20~25 分にあり, ほとんどが 1 時間以内に回復した。その際, SCORE 3 を中等度筋麻痺として,  $ED_{50}$  を計算すると 198.4 mg/kg となった。

Table 4 Combined effect of *d*-Tubocurarine and KW-1062 on skeletal muscle

<i>d</i> -Tubocurarine	0		0.2 mg/kg	
	death paralysis*		death paralysis*	
KW-1062				
0	—	—	0%	0%
25 mg/kg	0%	0%	0%	0%
100 mg/kg	0%	0%	36%	55%

\* score 3 according to the method of KOUZMANOFF, et al.

Table 5 Effect of Neostigmine on paralytic action of KW-1062

	death	paralysis*
KW-1062 580 mg/kg	50%	100%
KW-1062 580 mg/kg + Neostigmine 0.5 mg/kg	38%	88%

\* score 3 according to the method of KOUZMANOFF, et al.

b. *d*-Tubocurarine との併用作用: *d*-Tubocurarine 0.2 mg/kg (極く軽度の筋麻痺を生ずる量) を 5 分前に腹腔内に注射後, KW-1062 の 25 および 100 mg/kg

Table 6 Urinary excretion of electrolytes and urinary findings in the rat applied subcutaneously KW-1062 once a day for 7 days.

	dose (mg/kg)	before	after 1 day	maximum level*		after (3 days)
				decrease	increase	
Volume (ml/day)	0	8.88 ± 0.659	8.33	—	1.80 (7)	9.45
	12.5	10.22 ± 1.145	11.70	0.62 (4)	3.62 (6)	10.77
	25	8.98 ± 0.891	8.12	0.86 (1)	7.50 (6)	15.00
	50	10.63 ± 0.763	11.13	—	8.67 (5)	19.80
	100	7.01 ± 0.503	5.45	1.56 (1)	6.39 (7)	11.10
Sodium (mEq/day)	0	1.071 ± 0.0817	1.038	0.033 (1)	0.167 (7)	1.164
	12.5	1.021 ± 0.1224	1.234	0.137 (7)	0.213 (1)	0.934
	25	1.027 ± 0.0772	0.838	0.205 (5)	0.035 (3)	1.077
	50	1.104 ± 0.0908	0.949	0.242 (3)	0.162 (7)	1.175
	100	0.853 ± 0.0644	0.472	0.461 (5)	0.137 (7)	0.942
Potassium (mEq/day)	0	2.302 ± 0.1980	2.071	0.231 (1)	0.289 (7)	2.815
	12.5	2.752 ± 0.1890	3.362	0.069 (7)	0.948 (3)	2.980
	25	2.363 ± 0.2512	2.217	0.428 (5)	—	2.885
	50	2.124 ± 0.4475	2.344	0.091 (4)	0.614 (7)	2.689
	100	1.781 ± 0.1120	1.398	0.383 (1)	0.480 (7)	1.728

urinary findings: pH 6.0~7.0 glucose negative  
protein 10~20 mg/100 ml occult blood negative  
ketone body 0~5 mg/ml urobilinogen negative

\* maximum levels are indicated during the drug administration, as well as that applied time in parenthesis.

(LD<sub>50</sub> の約 1/20 および 1/5) を皮下注射し、SCORE を経時的に測定した。Table 4 に示すように、*d*-Tubocurarine 単独あるいは KW-1062 の 25 および 100 mg/kg 単独投与群では死亡例および筋麻痺をしめす例はなかった。併用例では KW-1062 の 25 mg/kg の場合には死亡例あるいは筋麻痺をしめす例はなかったが、100 mg/kg の場合には死亡率は 36% および筋麻痺をしめす例は 55% となり、あきらかに相乗効果をとめた。

c. Neostigmine との併合作用 : Neostigmine 0.5 mg/kg を 5 分前に腹腔内に注射後、KW-1062 の 580 mg/kg (LD<sub>50</sub> をやや上まわる量) を併用し、SCORE を経時的に測定し、死亡率も計算した。Table 5 に示すように、KW-1062 の 580 mg/kg 単独投与により死亡率は 50% であり、筋麻痺出現率は 100% であったが、Neostigmine 0.5 mg/kg を前処置すると死亡率は 38% であり、筋麻痺出現率は 88% となり、軽度の拮抗作用を示した。

7. ラット体重, 尿量, 尿中電解質排泄量および尿所見に及ぼす影響

体重 130~140 g の雄性 Wistar 系ラットを 1 群 5 匹とし、対照群および KW-1062 の 12.5~100 mg/kg を 1 日 1 回背部皮下に適用したのについて、1 回適用群および 7 日連続適用群の体重の変化、尿量および尿中電解質排泄量ならびに尿所見について検討した。

1 回適用群では、体重は KW-1062 適用群で 5.7~9.0 g 増加し、対照群の 7.3 g の増加と同一程度であった。Table 6 に示すように、尿量は 5.45~11.70 ml、尿中 Na 排泄量は 0.472~1.234 mEq/day および尿中 K 排泄量は 1.398~3.362 mEq/day であり、対照群および適用前値にくらべ、100 mg/kg 適用群でいずれも減少

Table 7 General pharmacology of KW-1062

	Action	MED
Blood pressure (rabbit)	fallen	10 mg/kg
Respiration (rabbit)	inhibited	50 mg/kg
Heart ECG (rabbit)	bradycardia	100 mg/kg
isolated (guinea pig)	inhibited	5 × 10 <sup>-5</sup> g/ml
Vessel perfusion (rabbit)	no effect	2 × 10 <sup>-1</sup> g/ml
permeability (rabbit)	stimulated	10 ug
Intestine isolated (rabbit)	inhibited	10 <sup>-4</sup> g/ml
isolated (guinea pig)	inhibited	10 <sup>-4</sup> g/ml
Trachea isolated (guinea pig)	inhibited	10 <sup>-4</sup> g/ml
Uterus isolated (rat)	inhibited	2 × 10 <sup>-5</sup> g/ml
isolated (pregnant rat)	inhibited	2 × 10 <sup>-6</sup> g/ml
Neuromuscular junction isolated (rat)	inhibited	5 × 10 <sup>-4</sup> g/ml

Table 8 General pharmacology of some aminoglycoside antibiotics

	KW-1062	Gentamicin	DKB	Aminosidine	Kanendo- mycin	Kanamycin	Vistamycin	AMK
Blood pressure (rabbit)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Respiration (rabbit)	↓	none	none	↑	none	↑	none	none
Heart ECG (rabbit)	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓
isolated (rabbit or guinea pig)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
isolated (frog or toad)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Vessel perfusion (rabbit)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
permeability (rabbit)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Intestine isolated (rabbit)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
isolated (guinea pig)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Trachea isolated (guinea pig)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Uterus isolated (rat)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
isolated (pregnant rat)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

Arrows represent pharmacological actions (↑ : stimulated, and ↓ : inhibited, fallen or bradycardia). Values represent minimal effective doses.

の傾向をしめしたほかは著明な差はみられなかった。一方、7日間適用群では、体重の消長は対照群で 49.3g 増加したのに対し、KW-1062 適用群では 12.5 mg/kg 適用群 - 45.0g, 25 mg/kg 適用群 - 40.3g, 50 mg/kg 適用群 - 40.5g および 100 mg/kg 適用群 - 31.7 g であり、100 mg/kg 適用群で体重増加が抑制されたほかは対照群との間に著明な差はなかった。

次に Table 6 に示すように、7日間での増減は、尿量は対照群で 1.80 ml に対し、KW-1062 適用群では (-) 1.56~8.67 ml であり、増加する傾向を示した。尿中 Na 排泄量は対照群では (-) 0.033~0.167 mEq/day に対し、KW-1062 適用群では (-) 0.137~(-) 0.461 mEq/day および 0.035~0.213 mEq/day であり、100 mg/kg 適用群で5日目に減少の傾向をしめしたほかは対照群との間に著明な差はみられなかった。尿中K排泄量は対照群では (-) 0.231~0.289 mEq/day に対し、KW-1062 適用群では (-) 0.069~(-) 0.428 mEq/day および 0.48~0.948 mEq/day であり、対照群にくらべ増加の傾向を示したが、用量との間に関係はなかった一方、尿所見では、pH: 6.0~7.0, 蛋白: 10~20 mg/dl, ケトン体: 0~5 mg/dl ならびに糖、潜血およびウロビリノーゲンは陰性であり、対照群および KW-1062 適用群の間に差はみられなかった。

#### IV. 総括ならびにむすび

Aminoglycoside 系抗生物質の一つである KW-1062 の一般薬理作用を中心に検討し、上述の成績をえた。

KW-1062 の作用とその最小作用量 (MED) は、Table 7 にしめすように、生体位の実験では、ウサギ血圧を下降 (10 mg/kg)、呼吸を抑制 (50 mg/kg)、ウサギ心電図 (第II誘導) では徐脈 (100 mg/kg) および皮膚血管透過性を亢進 (10  $\mu$ g) した。

次に、摘出臓器に対しては、摘出モルモット心房を抑制 ( $5 \times 10^{-5}$  g/ml)、摘出ウサギ耳殻血管に影響なく ( $2 \times 10^{-1}$  g/ml)、摘出ウサギ腸管を抑制 ( $10^{-4}$  g/ml)、摘出モルモット腸管を抑制 ( $10^{-4}$  g/ml)、摘出モルモット気管筋を抑制 ( $10^{-4}$  g/ml)、摘出非妊ラット子宮を抑制 ( $2 \times 10^{-5}$  g/ml) および摘出妊娠ラット子宮を抑制 ( $2 \times 10^{-6}$  g/ml) した。

以上のような KW-1062 の作用のうち、循環器に対する作用は血圧下降および心臓抑制作用がみられ、血圧下降作用は Atropine 前処置あるいは両側迷走神経切断により影響されず、Ach および Ad に対する感受性に対し KW-1062 は影響を与えなかった。心臓抑制作用も Atropine の前処置により拮抗されなかった。つぎに、平滑筋に対する作用は摘出腸管、気管筋および子宮抑制作用がみられた。また、1, 2 薬物との併用作用では、

抗 Ach, 抗 Hist および抗 BaCl<sub>2</sub> 作用が KW-1062 の濃度にはほぼ比例してみとめられた。これらの作用およびその MED を Gentamicin などの Aminoglycoside 系抗生物質のそれ<sup>3-9)</sup>と比較すると、Table 8 に示すように、作用はほとんど同一であり、MED は Gentamicin と同一程度であった。

次に、KW-1062 には麻酔ならびに睡眠増強作用はみとめられず、Pentetrazol けいれんに対する防禦効果をしめさなかった。

骨格筋に対する Aminoglycoside 系抗生物質の神経筋接合部遮断作用については多くの報告がある<sup>10-14)</sup>。著者らの成績では摘出ラット横隔膜神経筋標本を KW-1062 の  $5 \times 10^{-4}$  g/ml で間接刺激による収縮が抑制され、マウスを用い SEDATIVE-ATAXIC SCORE を指標として中等度筋麻痺をおこす ED<sub>50</sub> は約 200 mg/kg と計算された。さらに、*d*-Tubocurarine との協力作用が著明であり、Neostigmine により軽度拮抗されるので、Curare 様の筋麻痺作用のあることがうかがわれた。このような KW-1062 の筋麻痺作用は Gentamicin のそれ<sup>15)</sup>とはほぼ同程度であった。

KW-1062 の 12.5~100 mg/kg を1回および7日間適用ラットの体重、尿量、尿中 Na および K 排泄量、ならびに尿所見は、100 mg/kg 適用群で体重増加の抑制、尿中 Na 排泄量の減少の傾向をしめしたほかには対照群との間に差はみとめられなかった。

#### 文 献

- 1) OKACHI, R.; I. KAWAMOTO, S. TAKASAWA, M. YAMAMOTO, S. SATO, T. SATO & T. NARA: A new antibiotic XK-62-2 (sagamycin) I. Isolation, physicochemical and antibacterial properties. *J. Antibiotics* 27 (10): 793~800, 1974
- 2) TISLOW, R. F.: Evaluation of sedative-hypnotics in the course of psychopharmacological testing in selected pharmacological testing method. Vol. 3, ed. by Burger. A. 429~430, Marcel Dekker, Inc, N. Y. 1968
- 3) 大下浩二: 新抗結核剤 Kanamycin の薬理学的研究。原著広医 7: 1029~1069, 1959
- 4) 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: 483~489, 1967
- 5) 荒谷春恵, 山中康光, 大西黎子, 河野静子, 橋本孝夫, 広実利夫: Aminocyclitol (注射用: paromomycin) に関する薬理学的研究。Chemotherapy 16: 114~120, 1968
- 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: 1664~1669,

- 1969
- 7) 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 大西黎子: Vis-tamycin に関する薬理学的研究。Chemotherapy 20: 10~17, 1972
- 8) 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 建石英樹: BB-K 8 に関する薬理学的研究。Jap. J. Antibiotics 27: 202~211, 1974
- 9) 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 大西黎子, 建石英樹: 3', 4'-Dideoxykanamycin B に関する薬理学的研究。Chemotherapy 22: 786~796, 1974
- 10) BRAZIL, O. V. & A. P. CORRADO: The curari-form action of streptomycin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 120: 452~459, 1957
- 11) TIMMERMAN, J. C.; L. P. LONG & C. B. PITTI-NGER: Neuromuscular blocking properties of various antibiotic agents. Toxic. Appl. Pharmacol. 1: 229~304, 1959
- 12) JIRDAL, M. N. & V. R. DESHPANDE: Neuro-muscular blockade by streptomycin and dihydrostreptomycin. Brit. J. Pharmacol. 15: 506~509, 1960
- 13) BRAZIL, O. V. & F. J. PRADO: The neuromus-cular blocking action of gentamicin. Arch. Int. Pharmacodyn. 179: 65~77, 1969
- 14) DRETCHEN, K. L.; S. D. GERGIS, M. D. SOKOLL & J. P. LONG: Effect of various antibiotics on neuromuscular transmission. European J. Pharmacol. 18: 201~203, 1972
- 15) 荒谷春恵, 他: 未発表

## PHARMACOLOGICAL STUDIES ON KW-1062, AN AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC I. GENERAL PHARMACOLOGY

YASUMITSU YAMANAKA, SHIZUKO KONO, HIDEKI TATEISHI  
and HARUE ARATANI

Department of Pharmacology, Hiroshima University, School of Medicine  
Hiroshima, Japan

The pharmacological actions of KW-1062, a new aminoglycoside antibiotic, were investigated. Summary of pharmacological actions and minimal effective doses (MED) of KW-1062 was as follows: fall of blood pressure of the rabbit (10 mg/kg), inhibition of respiration of the rabbit (50 mg/kg), bradycardia of rabbit ECG (100 mg/kg), inhibition of isolated guinea pig atrium ( $5 \times 10^{-5}$  g/ml), stimulation of permeability of rabbit skin vessels (10  $\mu$ g) and inhibition of isolated rabbit and guinea pig intestine ( $10^{-4}$  g/ml), of isolated guinea pig trachea ( $10^{-4}$  g/ml), and of isolated nonpregnant and pregnant rat uteri ( $2 \times 10^{-5}$  and  $2 \times 10^{-6}$  g/ml). No effect on rabbit ear vessels was observed in a concentration up to  $2 \times 10^{-1}$  g/ml. The actions and MED were similar to those of gentamicin. In nerve-muscle preparation of rat diaphragm, contraction by indirect stimulation was inhibited at a concentration of  $5 \times 10^{-4}$  g/ml. ED<sub>50</sub> in which moderate paralysis was elicited in mice was calculated as approximately 200 mg/kg (sc). No potentiating effects of KW-1062 on ether anesthesia and Pentobarbital sleep were observed. KW-1062 did not protect the Pentetrazol convulsions. The increase in body weight, volume of urine, urinary excretion of sodium and potassium, and urinary findings in the rat applied KW-1062 in doses from 12.5 to 100 mg/kg subcutaneously once a day for 7 days were similar to normal values and those of the control group, except that application of 100 mg/kg showed tendency of inhibition of body weight increase and decreased excretion of sodium.