

新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1070 にかんする薬理学的研究 (第1報 中枢および末梢神経系に対する作用)

大森 健守・石井 秀衛・山次 貞義

周藤 勝一・丸茂 博大

協和醗酵工業株式会社 医薬研究所

マウス, ラット, ウサギ, ネコおよびモルモットを使用し, 薬物安全性の立場から, KW-1070 の中枢神経系および末梢神経系に対する作用を kanamycin (KM) および ribostamycin (RSM) の作用と比較検討した。(1) KW-1070 を筋肉内にあるいは静脈内に大量投与した場合, KM および RSM と同様に骨格筋の弛緩作用に基づくと思われる体制運動の抑制と鎮静作用が出現した。(2) KW-1070 を大量投与した場合でも, Animex 法における自発運動, pentobarbital 麻酔増強作用, 抗痙攣作用, 体温に対する作用, 鎮痛作用, 脳波作用および脊髄反射に対する作用等はいずれも認められなかった。(3) KW-1070 は坐骨神経刺激による前脛骨筋の収縮反応および横隔膜神経刺激による横隔膜筋の収縮反応を抑制したが, その作用強度は KM および RSM と同程度であった。(4) KW-1070 は KM および RSM と同様に局所麻酔作用を示さなかった。(5) KW-1070 を大量投与した場合, 頸部神経節前線維刺激による瞬膜の収縮反応を軽度抑制したが, adrenaline 投与による収縮反応も抑制したので作用部位は神経節ではなく, それより末梢側と考えられる。

以上のことから, KW-1070 が KM や RSM に比べて, 各種動物の中枢神経系および末梢神経系に対して, 特に強い薬理作用を示すとは思われない。

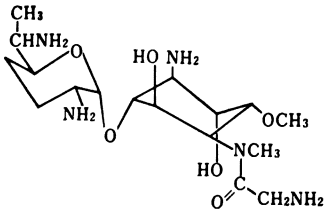
KW-1070 (fortimicin) は *Micromonospora olivoasterospora* によって産生される aminoglycoside 系の新しい抗生物質である (Fig.1)。本薬物は緑膿菌に対する抗菌力はやや弱い, グラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し, 広範囲の抗菌スペクトルを示すとともに gentamicin, amikacin, dibekacin などとの交叉耐性が少ないことが報告されている。

今回, われわれは各種の実験動物を用いて, KW-1070 の中枢および末梢神経系に対する薬理作用を kanamycin および ribostamycin のそれと比較検討した。

I. 実験材料

1. 使用薬物

Fig.1 Chemical structure of KW-1070



$C_{17}H_{35}N_5O_6$ (M.W.405.49)

4-amino-3-O-(2,6-diamino-2,3,4,6,7-pentadeoxy- β -L-lyxohexopyranosyl)-1,4-dideoxy-1-N-glycyl-6-O-methyl-1-methylamino-L-chiro-inositol

検体として KW-1070 (力価 619 μ g/mg, 協和醗酵), kanamycin sulfate (KM, 明治製菓) および ribostamycin sulfate (RSM, 明治製菓) を生理食塩液に用時溶解したものを使用した。なお, KW-1070, KM および RSM の投与量はすべて力価で表示した。その他, 次のような薬物を用いた。pentobarbital sodium (ネプタール[®], 大日本製薬), ethyl ether (関東化学), halothane (フローセン[®], 武田薬工), pentetrazol (カルジアゾール注射液[®], 三共), gallamine triethiodide (gallamine, ガラミン注射液[®], 帝国化学), lidocaine hydrochloride (lidocaine, キシロカイン注射液[®], 藤沢薬品), epinephrine hydrochloride (adrenaline, 塩化アドリナリン[®], 三共)。

2. 実験動物

実験に用いた動物および系統は次のとおりである。マウス (ddS 系, 雄, 18~22g), ラット (Wistar 系, 雄, 180~250g), ウサギ (日本白色種, 雄, 2.5~3.0kg), ネコ (雑種, 雌雄, 2.5~4.0kg) およびモルモット (Hartley 系, 雄, 300~450g)。実験はすべて温度 23~25°C, 湿度 50~60% の実験室で行なった。

II. 実験方法

1. マウスおよびラットの一一般行動に対する作用

マウスおよびラットを用い, 薬物投与後時間経過を追

って、24 時間後までの行動変化を IRWIN⁹⁾ のチェックリストにより観察した。

2. 自発運動に対する作用

1) 回転カゴ法

予備実験で 30 分間に 450~600 回転の運動量を示したマウスを 1 群 10 匹として用い、薬物投与後 15 分毎に 150 分間運動量を測定した。

2) Animex activity meter 法⁹⁾

1 群 5 匹のマウスを用い、薬物投与直後観察箱に入れ、5 分間隔で 90 分間の運動量を測定した。1 投与量あたり 7~8 群のマウスを使用した。

3. 協調運動障害作用

DUNHAM & MIYA の装置⁹⁾を用い、1 群 10 匹のマウスを毎分 5 回の速度で回転している棒上にのせ、2 分以内に落下したものを薬物作用有効とし、薬物投与後時間経過を追って測定した。

4. 筋弛緩作用

1) 懸垂法⁹⁾

1 群 8 匹のマウスを用い、直径 1mm の針金に両前肢を把握懸垂させ、10 秒以内に後肢をかけることができなかつた場合、筋弛緩作用陽性と判定した。

2) 斜面法⁹⁾

1 群 8 匹のマウスを用い、45 度に傾斜した金網から滑り落ちるものを筋弛緩作用陽性と判定した。

5. 麻酔増強作用

1 群 8~10 匹のマウスを用い、薬物を筋肉内投与した場合は 30 分後に、静脈内投与した場合は 15 分後に次のような方法で麻酔を惹起した。

1) Pentobarbital sodium 法

Pentobarbital sodium 35 mg/kg を腹腔内投与し、正向反射が消失してから回復するまでの時間を測定した。

2) Ethyl ether 法

脱脂綿に 0.5 ml の ethyl ether をひたし、500 ml のピーカー内でマウスに 10 分間吸入させ、正向反射消失時間を測定した。

3) Halothane 法

脱脂綿に 1 ml の halothane をひたし、500 ml のピーカー内でマウスに 2 分間吸入させ、正向反射消失時間を測定した。

6. 抗痙攣作用

1 群 8 匹のマウスを用い、薬物を筋肉内投与した場合は 30 分後に、静脈内投与した場合は 15 分後に次のような方法で痙攣を惹起した。

1) 電撃痙攣法

WOODBURY & DAVENPORT の装置⁷⁾を使用し、マウスの両眼に 2,000 V, 50 mA の電流を 0.2 秒間通電し、

強直性伸展痙攣を発現させた。

2) Pentetrazol 法

Pentetrazol 120 mg/kg 腹腔内投与により発現する間代性痙攣および強直性痙攣の有無を観察した。

7. 体温に対する作用

1 群 8 匹のラットの直腸温をサーミスター検温計 (仁丹テルモ: テルモファイナー N) により、薬物投与後時間経過を追って測定した。

8. 鎮痛作用

1) 圧刺激法⁹⁾

1 群 8 匹のマウスを用い、尾根部に加圧した時の仮性疼痛反応の閾値を薬物投与後時間経過を追って測定した。

2) 酢酸 Writhing 法⁹⁾

1 群 8 匹のマウスを用い、0.7% 酢酸を体重 10g あたり 0.1 ml の割合で腹腔内に投与し、酢酸投与 10 分後から 10 分間 Writhing の回数を測定した。

9. 脳波に対する作用

SAWYER らの脳座標図¹⁰⁾にしたがって、新皮質前頭部、頭頂部、扁桃核および背側海馬にステンレススチール製慢性電極を植え込んだウサギを首かせ固定して、自発脳波および音刺激による覚醒反応を誘導記録した。

10. 脊髄反射に対する作用

エーテル麻酔下で気管カニューレを挿入、gallamine で不動化し、C₁~C₂ レベルの頸髄を切断した脊髄ネコを作製した。L₇ あるいは S₁ の後根に電気刺激 (0.1 Hz, 0.05 msec, supramaximal voltage) を加え、同側同部位の前根から脊髄反射電位を導出し、ATAC 205 (日本光電) にて 7 回平均加算したものを記録した。

11. 神経筋接合部に対する作用

1) 坐骨神経-前脛骨筋標本

ウサギに urethane 1.2 g/kg を腹腔内投与して麻酔し、坐骨神経に電気刺激 (0.1 Hz, 0.2 msec, supramaximal voltage) を加え、前脛骨筋の単収縮を FD トランスデューサー (日本光電, SB-1 T) を介してポリグラフ (日本光電, RM-45) 上に記録した。また、筋直接刺激による単収縮も併せて記録した。

2) 摘出横隔膜標本¹¹⁾

ラットを撲殺後、横隔膜を横隔膜神経とともに摘出し、95% O₂ と 5% CO₂ の混合ガスで飽和した 37°C の Tyrode 液中に懸垂した。標本の神経および筋に電気刺激 (0.1 Hz, 2 msec, supramaximal voltage) を交互に加え、筋の単収縮を FD トランスデューサーを介してポリグラフ上に記録した。

12. 局所麻酔作用

1) 表面麻酔

1群5匹のモルモットを固定箱に入れ、しばらく放置して慣らしたのち、片方の眼の下まぶたをつまんでポケット状にし薬物 0.2 ml を滴下した。反対側の眼には溶媒のみを滴下した。その後5分ごとに6回ずつ、豚毛で角膜を刺激し角膜反射の有無を観察した。

2) 浸潤麻酔

実験前日に背部を剪毛したモルモットを用い、腹臥位に固定後4カ所の背部皮内に、薬物 0.2 ml を投与した。薬物投与後に皮膚に生じた丘疹の内側を5分ごとに6回ずつマンドリン線で刺激し、皮膚の収縮反応の有無を観察した。

13. 交感神経節に対する作用

ネコを urethane 1.5 g/kg 腹腔内投与により麻酔したのち、一側の頸部交感神経を切断し、その節前線維に電気刺激 (20 Hz, 1 msec, supramaximal voltage) を3秒間加えた。同側の瞬膜の先端をセルフイオンでつまみ、FD トランスデューサーを介してその収縮をポリグラフ上に記録した。なお、adrenaline 5 μ g/kg 静脈内投与による収縮反応も併せて記録した。

III. 実験成績

1. マウスおよびラット的一般行動に対する作用

1) マウス: KW-1070 を筋肉内投与した場合、300 mg/kg 以下の用量ではマウスの行動には変化は認められなかった。450 mg/kg では投与5分頃から四肢筋肉の緊張の低下、前肢の握力や懸垂力の低下などにみられる骨格筋弛緩作用、自発運動の減少、接触刺激に対する反応性の低下、歩行異常などにみられる運動機能の抑制、皮膚の白色化、心拍数と呼吸数の減少などの自律神経症状が認められた。これらの症状は投与30分後より回復に向かい、2時間後には正常に復した。600 mg/kg では上記の症状に加えて、疼痛反応の抑制、同側屈筋

射の消失が認められた。

静脈内投与した場合、60 mg/kg 以下の用量では行動の変化を生じなかったが、80 mg/kg では投与直後より骨格筋弛緩作用、運動機能の抑制、自律神経症状が認められたが、投与0.5~1時間後には正常に復した。死亡例が出現する150 mg/kg の大量投与では正向反射、角膜反射の消失が認められ、3匹中2匹は投与5分以内に死亡した。なお、死亡例では心臓運動の停止に先立って呼吸が停止した。

対照薬物の KM および RSM はともに筋肉内投与の場合は600 mg/kg 以上の用量で、静脈内投与の場合は120 mg/kg 以上の用量で KW-1070 と同様の骨格筋弛緩作用、運動機能の抑制、自律神経症状を発現した。

2) ラット: KW-1070 の筋肉内投与および静脈内投与後にみられるラットの行動変化はマウスのそれと定性的に差がない。ただ行動変化は筋肉内投与の場合は600 mg/kg 以上の用量で、静脈内投与の場合は120 mg/kg 以上の用量ではじめて発現し、マウスに比べ明らかに弱いものであった。KM および RSM は KW-1070 と同用量で行動変化が出現した。

2. 自発運動に対する作用

1) 回転カゴ法

KW-1070 6 および 60 mg/kg を筋肉内投与しても運動量の減少を来さなかったが、300 mg/kg では軽度減少した。投与60分後までの総運動量は生理食塩液を投与した対照群に比べ、34%の減少率を示した (Fig. 2)。KM も300 mg/kg を投与した場合、25%の減少率を示したが、RSM 300 mg/kg には作用は認められなかった。三薬物とも4, 40 および 100 mg/kg を静脈内投与した場合には運動に対する作用は認められなかった。

2) Animex activity meter 法

Fig. 2 Effect of KW-1070 on the locomotor activity in mice in wheel cage method

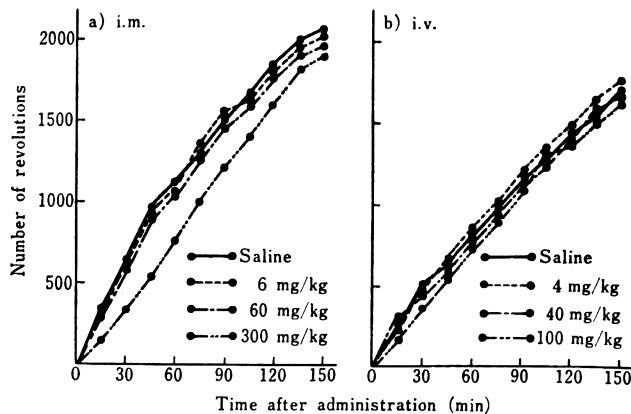


Fig. 3 Effects of KW-1070, KM and RSM on the spontaneous motor activity in mice in Animex activity meter method (●—● saline, ○—○ 6 mg/kg, ○···○ 60 mg/kg, ○---○ 300 mg/kg, i. m.)

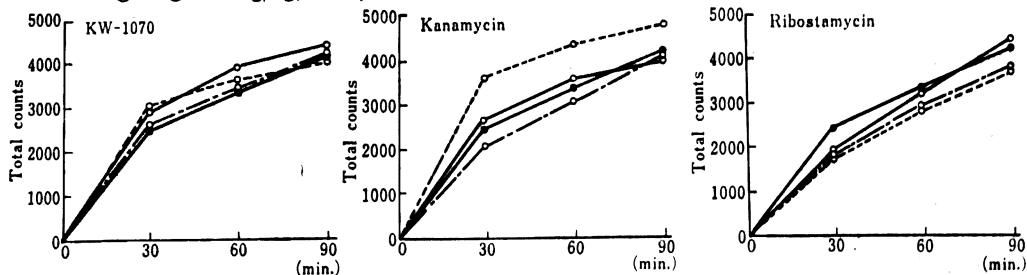


Table 1 Effects of KW-1070, kanamycin and ribostamycin on anesthesia induced by pentobarbital sodium, ethyl ether and halothane in mice

| Compound | Dose (mg/kg) | Route | Duration of loss of righting reflex | | |
|--------------|--------------|-------|-------------------------------------|-------------------|-----------------|
| | | | Pentobarbital sodium (min) | Ethyl ether (min) | Halothane (sec) |
| Saline | — | i. m. | 118.1 ± 10.9 | 5.9 ± 0.7 | 121.1 ± 9.5 |
| | — | i. v. | 124.3 ± 14.6 | 6.1 ± 0.4 | 153.7 ± 12.8 |
| KW-1070 | 6 | i. m. | 124.6 ± 3.1 | 6.6 ± 0.5 | 134.5 ± 16.6 |
| | 60 | i. m. | 146.5 ± 25.1 | 5.5 ± 0.6 | 145.5 ± 12.6 |
| | 150 | i. m. | — | 8.3 ± 0.8* | — |
| | 300 | i. m. | 119.6 ± 14.7 | 5 mice dead | 208.5 ± 32.1* |
| | 4 | i. v. | 130.5 ± 10.6 | 5.4 ± 0.6 | 143.6 ± 14.5 |
| | 40 | i. v. | 115.3 ± 29.9 | 6.3 ± 0.7 | 169.3 ± 29.8 |
| | 100 | i. v. | 122.6 ± 13.1 | 9.2 ± 0.4* | 226.4 ± 28.5* |
| Kanamycin | 6 | i. m. | 123.4 ± 21.7 | 6.1 ± 0.6 | 146.0 ± 25.5 |
| | 60 | i. m. | 117.4 ± 18.6 | 6.6 ± 0.6 | 168.3 ± 28.9 |
| | 300 | i. m. | 120.6 ± 12.3 | 8.0 ± 0.6* | 269.0 ± 31.8* |
| | 4 | i. v. | 116.5 ± 8.6 | 5.7 ± 0.8 | 138.4 ± 12.7 |
| | 40 | i. v. | 128.6 ± 12.3 | 6.0 ± 0.3 | 152.0 ± 19.3 |
| | 100 | i. v. | 136.5 ± 20.2 | 10.2 ± 1.5* | 256.1 ± 19.9* |
| Ribostamycin | 6 | i. m. | 121.0 ± 11.9 | 5.9 ± 0.3 | 126.6 ± 12.6 |
| | 60 | i. m. | 104.0 ± 8.2 | 6.0 ± 0.3 | 134.5 ± 11.8 |
| | 300 | i. m. | 100.8 ± 15.3 | 6.9 ± 0.6 | 273.5 ± 31.8* |
| | 4 | i. v. | 135.2 ± 14.7 | 7.2 ± 0.9 | 168.9 ± 28.3 |
| | 40 | i. v. | 120.0 ± 12.8 | 6.0 ± 0.5 | 189.1 ± 25.3 |
| | 100 | i. v. | 126.8 ± 10.3 | 9.5 ± 0.9* | 255.9 ± 18.9* |

Each value represents the mean ± S.E.

* indicate significant difference from value of saline at $P < 0.05$.

Anesthetics were given 15 and 30 min after i. v. and i. m. administration of test compounds.

KW-1070, KM および RSM は 6, 60, 300 mg/kg を筋肉内投与しても, 対照群の運動量と有意な差を示さなかった (Fig. 3)。

3. 協調運動障害作用

KW-1070 を筋肉内投与した場合, 6, 60 mg/kg では

合用を示さなかった。300 mg/kg では 15 分値において, 10 匹中 2 匹のマウスが回転棒より落下したが, 本作用は 30 分値以後は消失した。KM および RSM は 300 mg/kg を投与しても作用を示さなかった。静脈内投与した場合, 三薬物は 100 mg/kg の大量投与でも作用

を示さなかった。

4. 筋弛緩作用

1) 懸垂法

KW-1070, KM, RSM の三薬物は、筋肉内投与した場合 300 mg/kg, 静脈内投与した場合 100 mg/kg の大量投与でも懸垂抑制作用を示さなかった。

2) 斜面法

KW-1070, KM, RSM の三薬物は、筋肉内投与した場合 300 mg/kg, 静脈内投与した場合 100 mg/kg の大量投与でも作用を示さなかった。

5. 麻酔増強作用

1) Pentobarbital sodium 法

KW-1070, KM, RSM の三薬物は筋肉内投与した場合も、静脈内投与した場合も、pentobarbital sodium 35 mg/kg 腹腔内投与による麻酔作用に対する影響はみられなかった (Table 1)。

2) Ethyl ether 法

KW-1070 を筋肉内投与した場合、60 mg/kg までの用量は作用を示さなかったが、150 mg/kg 投与では対照群 5.9±0.7 分に対し、8.3±0.8 分と正向反射消失時間を有意に延長した。300 mg/kg 投与の場合は 10 匹中 5 匹のマウスが死亡し、残りのマウスの正向反射消失時間も 10 分以上に延長した。KM および RSM は 300 mg/kg 投与でそれぞれ 8.0±0.6 分、6.9±0.6 分と軽度の延長作用を示したが、死亡例は認められなかった。静脈内投与した場合、三薬物とも 40 mg/kg までの用量では作用を示さなかったが、100 mg/kg では正向反射消失時間を有意に延長した (Table 1)。

3) Halothane 法

KW-1070, KM, RSM の三薬物とも筋肉内投与した場合、60 mg/kg までの用量では作用を示さなかったが、300 mg/kg では対照群に比べ、正向反射消失時間を有意に延長した。静脈内投与した場合、三薬物とも 40 mg/kg までの用量では作用を示さなかったが、100 mg/kg では正向反射消失時間を有意に延長した (Table 1)。

6. 抗痙攣作用

1) 電撃痙攣法

KW-1070, KM, RSM の三薬物は筋肉内投与した場合 300 mg/kg, 静脈内投与した場合 100 mg/kg の大量投与でも抗電撃痙攣作用を示さなかった。

2) Pentetrazol 法

KW-1070, KM, RSM の三薬物は筋肉内投与した場合 300 mg/kg, 静脈内投与した場合 100 mg/kg の大量投与でも抗 pentetrazol 痙攣作用を示さなかった。

7. 体温に対する作用

薬物投与後、30 分ごとに 4 時間後までラットの体温

Table 2 Analgesic effects of KW-1070, kanamycin and ribostamycin in mice (acetic acid writhing method)

| Compound | Dose (mg/kg) | Route | No. of animals | Number of writhings mean ± S.E. |
|--------------|--------------|-------|----------------|---------------------------------|
| Saline | — | i.m. | 16 | 14.3 ± 1.8 |
| KW-1070 | 6 | i.m. | 8 | 15.6 ± 2.5 |
| | 60 | i.m. | 8 | 12.5 ± 3.4 |
| | 300 | i.m. | 8 | 16.0 ± 3.1 |
| | 100 | i.v. | 8 | 15.3 ± 4.1 |
| Kanamycin | 6 | i.m. | 8 | 14.3 ± 3.2 |
| | 60 | i.m. | 8 | 14.5 ± 2.4 |
| | 300 | i.m. | 8 | 12.8 ± 3.0 |
| | 100 | i.v. | 8 | 16.2 ± 3.6 |
| Ribostamycin | 6 | i.m. | 8 | 14.2 ± 4.1 |
| | 60 | i.m. | 8 | 13.2 ± 3.5 |
| | 300 | i.m. | 8 | 11.5 ± 4.3 |
| | 100 | i.v. | 8 | 13.8 ± 1.7 |

Acetic acid solution (0.7% and 0.1ml/10g body weight, i.p.) was given 5 and 20 min after i.v. and i.m. administration of drugs.

を測定したが、KW-1070, KM, RSM の三薬物は 6, 60, 300 mg/kg の用量を筋肉内投与しても体温の変動を来さなかった。

8. 鎮痛作用

1) 圧刺激法

KW-1070, KM, RSM の三薬物は筋肉内投与した場合 300 mg/kg, 静脈内投与した場合 100 mg/kg の大量投与でも、疼痛反応閾値には変化を来さなかった。

2) 酢酸 Writhing 法

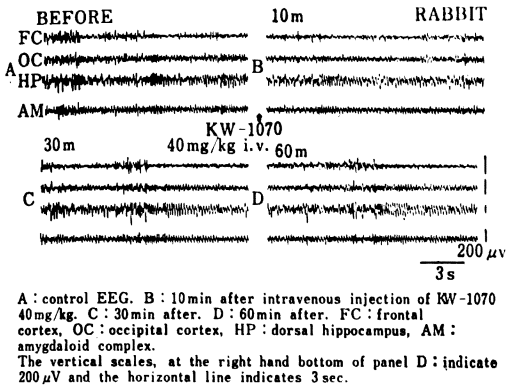
KW-1070, KM, RSM の三薬物は筋肉内投与した場合 300 mg/kg, 静脈内投与した場合 100 mg/kg の大量投与でも、Writhing の抑制作用は認められなかった (Table 2)。

9. 脳波に対する作用

薬物投与前の自発脳波は高振幅徐波と低振幅速波とが交互に出現する比較的安定した脳波パターンを示した。KW-1070 4, 40 mg/kg を静脈内投与しても皮質および皮質下脳波パターンに著明な影響をおよぼさなかった (Fig. 4)。KM および RSM の同用量も影響を及ぼさなかった。

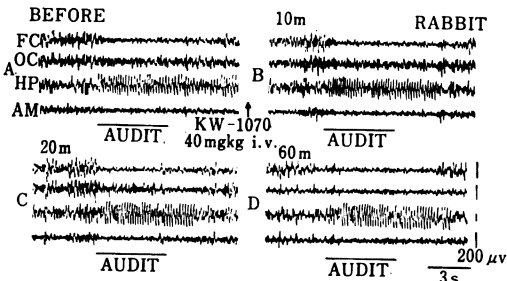
高振幅徐波の状態の時に音刺激 (2,000 Hz, 5 秒間) を加えると、大脳皮質および扁桃核の脳波は低振幅速波化し、海馬に θ 波が出現する覚醒パターンを示すが、KW-1070 (Fig. 5), KM および RSM の三薬物とも影響をおよぼさなかった。

Fig. 4 Effect of KW-1070 on spontaneous EEG activity in the rabbit



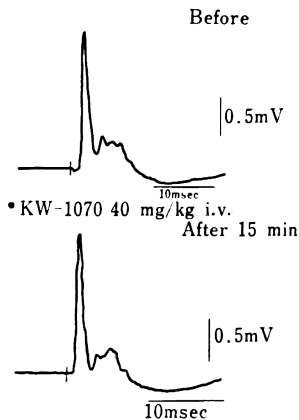
A: control EEG. B: 10min after intravenous injection of KW-1070 40mg/kg. C: 30min after. D: 60min after. FC: frontal cortex, OC: occipital cortex, HP: dorsal hippocampus, AM: amygdaloid complex. The vertical scales, at the right hand bottom of panel D: indicate 200 μ V and the horizontal line indicates 3 sec.

Fig. 5 Effect of KW-1070 on EEG arousal response to auditory stimulation in the rabbit



A: control response. B: 10 min after intravenous injection of KW-1070 40 mg/kg. C: 20 min after. D: 60 min after. Auditory stimulation was applied at the period indicated by a horizontal line (AUDIT).

Fig. 6 Effect of KW-1070 on spinal monosynaptic and polysynaptic reflexes in the gallamine immobilized



Reflexes were elicited by stimulation of the dorsal root and recorded from the ventral root.

10. 脊髄反射に対する作用

KW-1070 4, 40 mg/kg を静脈内投与しても, Fig. 6 に示すように単シナプス反射電位および多シナプス反射電位には影響をおよぼさなかった。KM および RSM の同用量も影響をおよぼさなかった。

11. 神経筋接合部に対する作用

1) 坐骨神経-前脛骨筋標本

KW-1070 4, 40 mg/kg を静脈内投与しても, 坐骨神経刺激による前脛骨筋の単収縮反応に影響をおよぼさなかったが, 100 mg/kg に増やすと投与直後より単収縮を抑制し, 3~5分後に最大10~25%の抑制を示した。さらに 150 mg/kg に増すと収縮反応はより著明に抑制されるとともに, 筋直接刺激による収縮反応も抑制された (Fig. 7)。KM および RSM も 100 mg/kg 以上の用量で収縮反応を抑制した。

2) 摘出横隔膜標本

KW-1070 10^{-5} ~ 2×10^{-4} g/ml は横隔膜神経刺激による横隔膜筋の単収縮反応に影響を及ぼさなかったが, 3×10^{-4} g/ml 以上では用量に応じて収縮反応を抑制した (Fig. 8)。KM および RSM も 3×10^{-4} g/ml 以上の用量で収縮反応を抑制した。用量反応曲線より 50% 収縮反応抑制用量を算出すると KW-1070 は 5.1×10^{-4} g/ml, KM は 6.8×10^{-4} g/ml, RSM は 8.7×10^{-4} g/ml であった。なお, 三薬物とも 6×10^{-4} g/ml 以上の用量で筋直接刺激による収縮反応を抑制した。

12. 局所麻酔作用

1) 表面麻酔

KW-1070 の 1 および 10% 溶液, KM および RSM の 10% 溶液は角膜反射に何ら影響をおよぼさなかった。対照薬として用いた lidocaine 0.1 および 0.3% 溶液は濃度依存的に角膜反射を抑制した。

2) 浸潤麻酔

KW-1070 の 1 および 10% 溶液, KM および RSM の 10% 溶液は皮膚の収縮反応に何ら影響をおよぼさなかった。対照薬として用いた lidocaine 0.1 および 0.3% 溶液は濃度依存的に収縮反応を抑制した。

13. 交感神経節に対する作用

KW-1070 4 および 40 mg/kg を静脈内投与しても, 節前線維電気刺激による瞬膜の収縮反応には影響をおよぼさなかったが, 100 mg/kg に増すとごく軽度ながらも収縮反応を抑制した。なお, この用量では adrenaline 投与による収縮反応を抑制した。しかしこれらの抑制作用は一過性で投与 10~15 分後には消失した (Fig. 9)。KM および RSM も 100 mg/kg 投与により節前線維電気刺激および adrenaline 投与による収縮反応を抑制した。

Fig.7 Effect of KW-1070 on twitch tension of the tibialis anterior muscle induced by stimulation of sciatic nerve in the rabbit

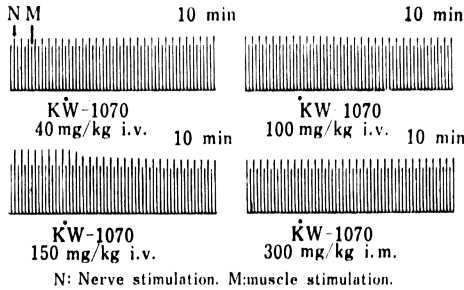


Fig.8 Effect of KW-1070 on the twitch tension of rat isolated diaphragm to nerve and muscle stimulation

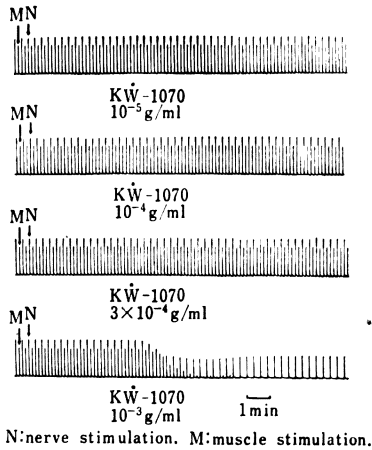
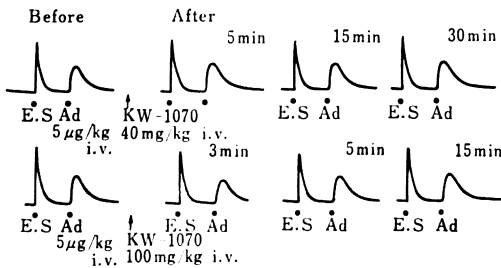


Fig.9 Effects of KW-1070 on the nictitating membrane contraction induced by presynaptic electrical stimulation (E. S.) and adrenaline (Ad) in the cat



IV. 考 察

aminoglycoside 系抗生物質 KW-1070 の中枢神経系および末梢神経系に対する作用について、対照薬 KM

および RSM の作用と対比しつつ薬理的検討を行なった。

1. 中枢神経系に対する作用

KW-1070 は筋肉内投与の場合 60 mg/kg 以下、静脈内投与の場合 40 mg/kg 以下の投与量では、マウス、ラットの一般行動、自発運動、協調運動障害作用、筋弛緩作用、麻酔増強作用、抗痙攣作用、体温変動、鎮痛作用、脳波および脊髄反射に対する作用等はいずれも認められなかった。投与量を筋肉内投与の場合 300 mg/kg、静脈内投与の場合 100 mg/kg に増量すると、四肢筋肉の緊張の低下などの骨格筋弛緩作用、回転カゴ法における自発運動量の軽度の減少、協調運動障害作用、ethyl ether および halothane 麻酔に対する増強作用などが出現した。しかしこれらの投与量はきわめて大量であり、マウスの場合は急性毒性値¹⁾(LD₅₀ 427 mg/kg 筋肉内投与、127 mg/kg 静脈内投与)の約 3/4 量に相当することから中枢神経系に対する特異的な作用とは考えられない。ラジオアイソトープを使った実験でも KW-1070 はほとんど脳内に移行しないことが報告されている¹⁾。なお、KW-1070 大量投与時に認められた薬理作用は、KM および RSM で認められる作用と質的にも量的にも類似していた。

2. 末梢神経系に対する作用

坐骨神経刺激による前脛骨筋の収縮反応および横隔膜神経刺激による筋の収縮反応は、それぞれ KW-1070 100 mg/kg の静脈内投与および 3 x 10⁻⁴ g/ml 以上の大量投与で抑制された。強度の差はあるが、各種 aminoglycoside 系抗生物質が運動神経一筋接合部を遮断することはよく知られている¹²⁻¹⁵⁾。その作用機序については Ca²⁺ influx の阻害による運動神経終末から acetylcholine の遊離抑制にもとづくことが近年明らかにされてきた¹⁶⁻¹⁹⁾。KW-1070 の抑制作用は KM や RSM の作用とはほぼ同程度であり、報告されている gentamicin や KW-1062 の作用²⁰⁾に比べ明らかに弱いものである。しかし、弱いとはいえ、KW-1070 は運動神経一筋接合部遮断作用を有するので、従来の aminoglycoside 系抗生物質と同様に、臨床使用時、呼吸障害等について注意を払う必要があるものと思われる。

KW-1070 は表面麻酔作用および浸潤麻酔作用を示さなかったため、知覚神経終末に対する作用は有さないものと考えられる。

頸部交感神経節前線維の電気刺激によるネコ瞬膜の収縮反応は KW-1070 100 mg/kg 静脈内投与により一過性にごく軽度抑制された。なお同時に、adrenaline 投与による収縮反応も抑制されたので、KW-1070 の作用部位は神経節以下の末梢側と考えられる。

KW-1070 と同様の aminoglycoside 系抗生物質 amikacin²¹⁾, gentamicin²²⁾, KW-1062²⁰⁾, tobramycin²³⁾, RSM²⁴⁾ および 3', 4'-dideoxy-kanamycin B²⁵⁾ 等の一般薬理作用については既に報告されているが, これら抗生物質と比較して, KW-1070 はほぼ同程度かむしろ作用の弱い抗生物質であると考えられる。また本薬物が作用を発現する用量は, 非常に高濃度か大量であり, 臨床使用時の血中濃度¹⁾ から考えても, 臨床的に特異な薬理作用はみられないものと推察される。

文 献

- 1) 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, KW-1070, 1980
- 2) IRWIN, S.; Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl.)* 13: 222~257, 1968
- 3) SVENSSON, T. H. & G. THIEME: An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. *Psychopharmacologia (Berl.)* 14: 157~163, 1969
- 4) DUNHAM, N. W. & T. S. MIYA: A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Assoc.* 46(3): 208~209, 1957
- 5) COURVOISIER, S.; R. DUCROT & L. JULOU: Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. *Psychotropic drugs*: p. 373~391, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1957
- 6) SURBER, W.; T. WAGNER-JAUREGG & M. HARRING: L-phenylpropylcarbamate, eine neue substanz mit muskelrelaxierenden und tranqui-lisierenden eigenschaften. *Arzneim. Forsch.* 9(3): 143~146, 1959
- 7) WOODBURY, L. A. & V. D. DAVENPORT: Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 92: 97~107, 1952
- 8) 高木敬次郎, 小沢 光編: 薬物学実験。57~58, 1967
- 9) OKUN, R.; S. C. LIDDON & L. LASAGNA: The effects of aggregation, electric shock, and adrenergic blocking drugs on inhibition, of the "writhing syndrome". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 139: 107~109, 1963
- 10) SAWYER, C. H.; J. W. EVERETT & J. D. GREEN: The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. Comp. Neurol.* 108: 801~824, 1957
- 11) BULBRING, E.; The isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Brit. J. Pharmacol. Chemoth.* 1: 38~61, 1946
- 12) BRAZIL, O. V. & A. P. CORRADO: The curari-form action of streptomycin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 120: 452~459, 1957
- 13) PRIDGEON, J. E.; Respiratory arrest thought to be due to intraperitoneal neomycin. *Surgery* 40: 571~574, 1956
- 14) 奥秋 展, 水島伯子, 花岡 宏, 鈴木美保子: 最近の 2, 3 の抗生物質の筋弛緩作用について。麻酔 16: 1146, 1967
- 15) 新井 敏, 橋本保彦, 嶋 武, 松川 周, 岩月賢一: Tobramycin, Dibekacin, Ribostamycin, の筋弛緩作用について。Jap. J. Antibiotics 30: 281~284, 1977
- 16) PITTINGER, C. & R. ADAMSON: Antibiotic blockade of neuromuscular function. *Annu. Rev. Pharmacol.* 12: 169~184, 1972
- 17) 美濃部 饒: 細胞内電極法による抗生物質 (Neomycin, Kanamycin, Dehydrostreptomycin) の筋弛緩作用機序の研究。麻酔 12: 564~574, 1963
- 18) WRIGHT, J. M. & B. COLLIER: The effect of neomycin upon transmitter release and action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 200: 576~587, 1976
- 19) ADAMS, H. R. & L. R. DURRETT: Gentamicin blockade of slow Ca channels in arterial myocardium of guinea pig. *J. Clin. Invest.* 61: 241~247, 1978
- 20) 橋本 惟, 市川俊司, 小島哲夫: 新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 の一般薬理作用。Jap. J. Antibiotics 30: 362~385, 1977
- 21) 松崎明紀, 小野寺邦介, 岡崎 勲, 中島 彰, 秋間哲夫, 越野 充, 岸本勝次: Amikacin (BB-K 8) に関する薬理学的研究。Jap. J. Antibiotics 28: 385~400, 1975
- 22) 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
- 23) 山本研一, 吉村弘二, 村上 譲, 広野 悟, 坂森美智子, 松村彰一, 森茂栄一: Tobramycin の薬理作用 (その 2) Tobramycin の中枢神経系におよぼす影響。Chemotherapy 22: 1460~1468, 1975
- 24) 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
- 25) 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 大西黎子, 建石英樹: 3', 4'-dideoxykanamycin B の薬理学的研究。Chemotherapy 22: 786~796, 1974

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON KW-1070 (PART 1)
EFFECT OF KW-1070 ON CENTRAL AND PERIPHERAL
NERVOUS SYSTEMS

KENJI OHMORI, HIDEE ISHII, SADAYOSHI YAMANAMI,
KATSUICHI SHUTO and HIROFUTO MARUMO

Pharmaceuticals Research Laboratory, Kyowa Hakko Kogyo, Co., Ltd.

The effects of KW-1070 on the central and peripheral nervous systems were investigated in comparison with those of kanamycin (KM) and ribostamycin (RSM). The following results were obtained.

1. Like KM and RSM, intramuscular or intravenous injection of large doses of KW-1070 in mice and rats caused behavioral changes as inhibition of somatic activities induced by relaxation of skeletal muscle and sedation.

2. KW-1070 had no effects on spontaneous motor activity in Animex method, pentobarbital anesthesia, drug and electric stimulation induced convulsions, body temperature, responses to pain stimuli, spontaneous EEG, EEG arousal responses, spinal reflexes and local anesthesia.

3. Like KM and RSM, KW-1070 slightly depressed twitch responses of the tibialis anterior muscle and diaphragm to nerve stimulation.

4. Contractile responses of nictitating membrane to preganglionic stimulation of superior cervical ganglion and to injection of adrenaline were slightly depressed by large doses of KW-1070.

From these results, it was concluded that the effects of KW-1070 on the central and peripheral nervous systems were slight and nonpecific, similar to those of KM and RSM.