

外科領域における Vistamycin の基礎および臨床使用成績

柴田清人・伊藤忠夫・犬飼昭夫・藤井修照・品川長夫

名古屋市立大学第1外科教室

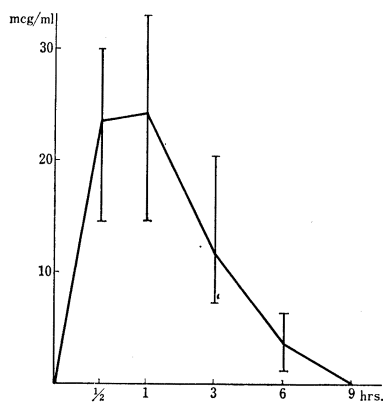
(主任 柴田清人教授)

Vistamycin は明治製菓中央研究所において研究開発された水溶性塩基性の新抗生物質で三重県津市の土壌から分離された *Streptomyces ribosidificus* によつて産生され、グラム陽性、陰性の病原菌に対して有効であるとされている。なお aminoglycoside 系抗生剤に見られがちな腎毒性、聴器毒性は極めて低いといわれている。このものについて血中濃度、尿中排泄、外科的感染巣より分離せる病原性菌、グラム陰性桿菌(大腸菌, 変形菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌)の感受性測定ならびに外科領域における感染症に対する使用成績について検討を加えたので報告する。

1) 血中濃度 (図1)

Vistamycin (以下, VSM と略記) 500 mg を注射用蒸溜水にて溶解後, 健康成人3例に筋注投与し血中濃度を測定した。なお測定法は薄層カップ法にて行ない, 検定菌は PCI 219 株を使用し培地は Heart infusion agar, pH は 7.0 とした。抗生物質の標準希釈系列は pH 8.0 のリン酸 buffer を使用した, 結果は図1に示すとおりで, 3例平均値で示すと投与30分後 23.5 mcg/ml, 1時間後 24.1 mcg/ml, 3時間後 11.7 mcg/ml, 6時間後 3.7 mcg/ml, 9時間後 0.5 mcg/ml であり, 投与後1時間値が最高を示した。

図1 VSM 血中濃度
健康成人 3例平均
500 mg 1回筋注



2) 尿中排泄 (図2)

同一症例3名について同時に尿中排泄を測定した。得られた尿は pH 8.0 のリン酸 buffer を用い, 10 倍, 必要に応じ 100 倍に希釈して測定に供した。尿中排泄は高濃度で投与後3時間までに 271.3 mg (排泄率 52.26%), 3時間以後6時間までに 137.6 mg (排泄率 27.52%), すなわち投与後6時間までに 81.79%, その後24時間までに 459.1 mg (排泄率 91.8%)と良好な回収率を得た。

3) 外科的感染巣分離菌の感受性 (表1, 図3, 4, 5)

外科的感染症の病巣より分離されたブドウ球菌25株, 大腸菌18株, 変形菌7株, 肺炎桿菌11株, 緑膿菌12株について VSM, kanamycin (以下, KM), aminodeoxykanamycin (以下, AKM) に対する感受性を日本化学療法学会標準法に従がい培地は Heart infusion agar, pH 7.0 を用い画線塗抹法により19時間後に判定した。ブ菌では VSM に対し MIC 12.5 mcg/ml のものが最も多く25株中9株36%を占め, KM に対しては 3.2 mcg/ml のものが25株中7株28%, AKM に対しては 0.8 mcg/ml のものが25株中12株48%を占めている。MIC 12.5 mcg/ml で線を引いてみると VSM では18株72%, KM については21株84%, AKM で

図2 VSM 尿中回収率
健康成人 3例平均
500 mg 1回筋注
24時間総排泄量 459.1 mg
" 総排泄率 91.8%

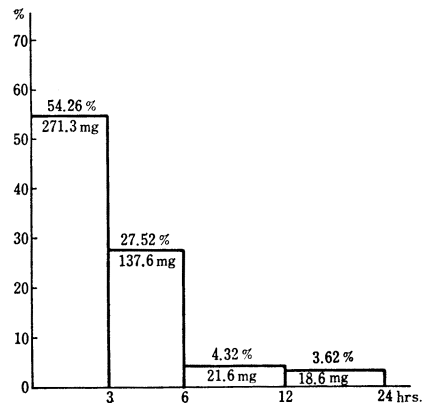


表1 VSM, KM, AKM に対する感受性比較

(%)

	Antibiotics mcg/ml	100 \leq	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2 \geq
<i>Staphylococcus aureus</i> 25 strains	VSM	1 (4)		6(24)	9(36)	5(20)	4(16)				
	KM	1 (4)		3(12)	3(12)	2 (8)	7(28)	3(12)	5(20)	1 (4)	
	AKM	1 (4)				1 (4)	1 (4)	4(16)	12(48)	2 (8)	4(16)
<i>E. coli</i> 18 strains	VSM	7 (39)	1 (6)		8(44)	2(11)					
	KM	7 (39)			6(33)	4(22)	1 (6)				
	AKM	7 (39)	1 (6)		8(44)	2(11)					
<i>Proteus</i> 7 strains	VSM	2 (29)		1(14)	3(43)			1(14)			
	KM	2 (29)		1(14)	2(29)		1(14)		1(14)		
	AKM	2 (29)				1(14)	1(14)	3(43)			
<i>Klebsiella</i> 11 strains	VSM	9 (82)			1 (9)		1 (9)				
	KM	9 (82)			1 (9)		1 (9)				
	AKM	9 (82)							2(18)		
<i>Pseudomonas</i> 12 strains	VSM	10 (84)	1 (8)	1 (8)							
	KM	9 (76)	1 (8)			1(8)	1 (8)				
	AKM	9 (76)		1 (8)		1 (8)	1 (8)				

図3 ブ菌の交叉耐性 (25株)

図5 変形菌の交叉耐性 (7株)

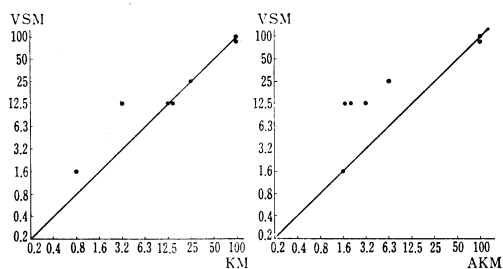
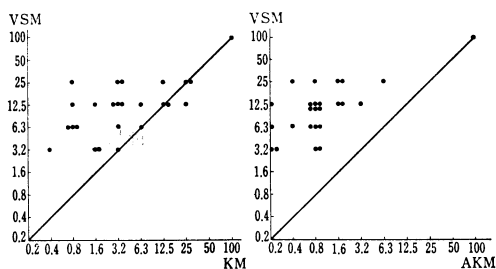
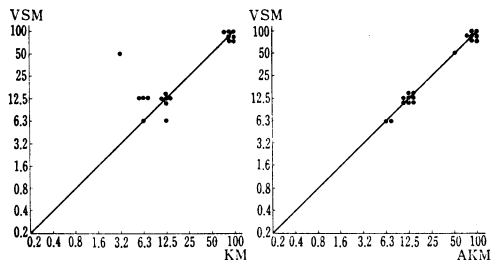


図4 大腸菌の交叉耐性 (18株)



形菌7株について見ると VSM は AKM と比較すると劣るが KM と比較すると大差はないようである。肺炎桿菌、緑膿菌については3薬剤間にたいした差はなく大部分が MIC 100 mcg/ml あるいはそれ以上となっている。

4) 臨床使用成績 (表2)

外科領域の感染症、蜂窩織炎、熱性膿瘍、筋炎、リンパ節炎、アテローム、火傷2次感染、穿孔腹膜炎等 30例に使用し来院中止のため結果不明と判定された2例を除く28例について著効1例、有効22例、やや有効1例、無効4例、やや有効まで含めた有効率は28例中24例85.7%と良好な成績を示した。症例 No. 4 は18才の鼠径部リンパ節炎を合併する右下腿蜂窩織炎に対し1日1回500mg筋肉内の投与で3日目には初診時手掌の腫脹のあつたものが消退した。検出菌は KM 感受性ブ菌であつた。

は24株96%となり AKM, KM に比較して劣るようである。大腸菌について見ると VSM, KM, AKM 3薬剤間に大した差はなくいずれも100 mcg/ml あるいはそれ以上の耐性を示す株が18株中7株39%見られた。変

表2 VSM 使用 症 例

症例	疾 患 名	年 令	投与量	期間	検出菌 感受性	効果	副作用	備 考
1	虫垂切除後創化膿	26♀	500 mg×2	13日	G(-)桿菌	有効	(-)	切開併用
2	右大腿部化膿性筋炎	53♂	500 mg×1	7	(-)	"	"	"
3	下腹部膿瘍	31♀	"	3	<i>Staph. aureus</i> KM, CP, SM(##)	"	"	Kimotab 併用
4	下腿蜂窩織炎	18♂	"	5	<i>Staph. aureus</i> KM, SM, CP(##)	著効	"	"
5	頸部化膿性リンパ節炎	2♂	200 mg×1	6		有効	"	Dasen 併用
6	腹部アテローム感染	22♀	500 mg×1	2		"	"	"
7	左耳下腺炎症性腫瘍再発	58♂	"	4		無効	"	"
8	外陰部熱性膿瘍	38♀	"	3		有効	"	切開併用
9	右下腿慢性骨髄炎	37♀	"	7	<i>Staph. aureus</i>	"	"	Dasen 併用 TC 併用
10	左頸腺結核	31♀	"	4	<i>Mycobacterium</i> <i>tbc</i> (+)	無効	"	
11	左耳下部感染性アテローム	20♂	"	4	<i>Staph. aureus</i> SM, KM, CP, EM, CER(##)	"	"	使用するも効なく4日目切開
12	頸腺結核	54♀	"	4	<i>Mycobacterium</i> <i>tbc</i> (+)一般菌(-)	不明	"	
13	臀部感染性アテローム	26♂	"	2+6		有効	"	10年来膿流出あり、2日間 使用で治ゆ。15日後再排膿、 6日間使用で乾燥。
14	顔面大腿部瘤腫症	27♂	"	5		やや 有効	"	Dasen 併用 糖尿(-)
15	感染性Ⅱ度熱傷	19♀	500 mg×1	6	<i>Pseudomonas</i> KM(-)	無効	"	Dasen 併用
16	右下肢蜂窩織炎	19♀	"	2		有効	"	AB-PC, Dasen併用
17	リンパ節炎(扁桃腸間膜)	10♀	"	3		"	"	SPM, Kimotab 併用
18	鼠径リンパ節炎	12♂	"	2		"	"	Kimotab 併用
19	顔面瘤	66♂	"	3		"	"	Kimotab 併用
20	左下腿リンパ節炎	48♀	"	8		"	"	α-Chymotrypsin 併用
21	肛門周囲膿瘍	34♂	"	1		不明	"	
22	瘰癧(左示指)	28♀	"	2		有効	"	Kimotab 併用
23	瘰癧(右示指)	8♀	"	3		"	"	
24	虫垂穿孔性腹膜炎	29♀	"	6	<i>E. coli</i> KM(##)SM(+)	"	"	
25	虫垂穿孔性腹膜炎	13♀	"	5	<i>E. coli</i> KM(-)	"	"	
26	右手感染性挫傷	21♂	"	5	G(-)桿菌 KM(##)SM(##)	"	"	
27	右下腿熱性膿瘍	25♀	"	4	<i>Staph. aureus</i> KM(##)	"	"	
28	右足蜂窩織炎	45♂	"	5		"	"	
29	臀部膿瘍	36♂	"	3	<i>Staph. aureus</i> KM(##)	"	"	Kimotab 併用
30	右足蜂窩織炎鼠径リンパ節炎	30♂	"	3	<i>Staph. aureus</i> KM, SM(##)	"	"	Kimotab 併用

症例 No. 24 は 29 才♀虫垂炎による穿孔性腹膜炎で虫垂切除術および誘導術を施行し VSM 1 日 1 回 500 mg の筋肉内投与にて 4 日目より下熱、排膿管からの膿汁分泌の消失を見た例である。無効例について見ると、症例 No. 7 は 58 才♀左耳下部に発赤、腫脹あり、43年 7

月同部に同様の発赤腫脹あり摘出を行ない組織学的検査の結果炎症による Zyste であった。その後約半年に 1 度つつ炎症々状来し KM を使用して炎症消退していたが、再度炎症々状認め VSM 使用したが効なく macrolide 系剤、proteolytic enzyme 併用にて効果が認められた。症

例 No. 10, 12 は結核性疾患に対する使用例でいずれも急性炎症々状を伴って自潰していたもので一般菌の混合感染も疑われ VSM 使用したが 4 日間 500 mg/日の使用にても変化なく無効と判定した。他の 1 例は通院状態が不規則であり途中で中止となつていたので結果は不明とした。両例とも後に結核菌を証明した。症例 No. 11 は左耳下部感染性アテロームであるが KM 感受性細菌を検出したにもかかわらず、VSM 500 mg/日 筋肉内投与にても効なく炎症進行し遂に切開を必要とした。症例 No. 15 は熱傷に対し使用したもので緑膿菌を証明しておりいわば薬剤の選択が不適であつたともいえる例である。なお効果の判定は投与後 3 日以内に主症状のほとんどが消退したものを著効、3 日から 5 日以内に主症状の 1 つ以上が軽快したものを有効、投与しても経過の改善が認められないか悪化したものを無効、と判定する教室の効果判定基準に従つた。

腎毒性を思わす尿量、尿沈渣の異常、BUN の異常、肝機能異常、聴器毒性を思わす異常などは 1 例も認められなかつた。

以上、VSM について血中濃度、尿中排泄、外科病巣由来病原菌の感受性および臨床用成績を検討した結果、血中濃度はかなり高く、尿中排泄はきわめて良好であり、外科的感染症由来ブドウ球菌については AKM, KM にくらべやや劣り、大腸菌については 3 薬剤間に大差なく、変形菌については AKM よりおとり、KM と同程度、肺炎桿菌、緑膿菌についてはいずれも高度耐性を示した。外科領域感染症 30 例に使用し結果不明の 2 例を除く 28 例について、やや有効を含む有効率は 85.7% であつた。副作用はとくに認められなかつた。

本論文の要旨は第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会に於いて発表した。

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON VISTAMYCIN IN SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, TADAO ITO, AKIO INUKAI, MICHITERU FUJII
and NAGAO SHINAGAWA

Department of Surgery, Medical School, Nagoya City University
(Director: Prof. KIYOHITO SHIBATA)

Vistamycin (VSM), a new broad spectrum antibiotic, was examined on blood level, urinary recovery, antibacterial activity, clinical effectiveness and side effects.

1) Blood level: Following a single intramuscular injection of 500 mg of VSM in 3 normal adults, the mean blood level showed a peak of 24.1 mcg/ml 1 hour after the administration.

2) Urinary recovery: In the same cases, the urinary recovery of VSM was 271.3 mg (54.26%) within 3 hours, and 459.1 mg (91.8%) within 24 hours.

3) Sensitivity of organisms isolated from surgical foci: The sensitivity to VSM, kanamycin (KM), and aminodeoxykanamycin (AKM) was examined in 25 strains of *Staphylococcus aureus*, 18 of *Escherichia coli*, 7 of *Proteus vulgaris*, 11 of *Klebsiella*, and 12 of *Pseudomonas aeruginosa*. In comparison with KM and KDM, VSM was almost equally effective to Gram negative bacilli, whilst it was slightly less effective to *Staph. aureus*.

4) VSM was used in 30 cases of surgical infections, including cellulitis, abscess, lymphadenitis and perforative peritonitis, and the effective rate obtained was 85.7%.

5) No noticeable side effects were observed with VSM.