

抗生素質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について（第4報）

—O-beta-D-ribofuranosyl-(1 → 5)-O-[alpha-2, 6-diamino-2,6-dideoxy-D-glucopyranosyl-(1 → 4)]-2-deoxy-streptamine
(Vistamycin) 筋注時の血中濃度および骨髓内濃度分布に関する実験的研究—

近藤 茂

大阪医科大学整形外科

いとぐち

Vistamycin (以下, VSM と略す) は *Streptomyces ribofidicus* の產生するアミノ配糖体抗生素質であり、前報²⁾に述べたように、neamine の 5 位に D-ribose の結合した化学構造を有している。

本抗生素質の抗菌力は、中沢⁷⁾の報告によると、グラム陽性菌については、kanamycin (以下, KM と略す) よりもやや劣り、グラム陰性菌ではほぼ同様といわれている。

さて、本報告においては、本抗生素質を筋肉投与における血中濃度および骨髓内濃度分布について、動物実験の知見を発表する。

実験材料および方法

平均体重 3ないし 3.5 kg の健常な白色家兎に、VSM を 10 mg/kg の dosage にて、筋注投与し、投与後、45 分、90 分、3 時間、6 時間ににおいて、耳介静脈、または心臓穿刺により末梢血を採取するとともに、大転子部にて穿刺を行ない、骨髓血を得た。実験動物は 10 羽を使用しているが、このようにして入手した材料について、大久保^{9,10)}の band culture method により、VSM の分布濃度の消長を定量した。

また、この定量にさいしては、中沢⁷⁾の報告にみられる *Bacillus subtilis* PCI-219 の本剤に対する M.I.C. にかんがみ、前報²⁾のような実験を行ない、検定用寒天の pH 7.6、検定菌である枯草菌芽胞浮遊液の添加量を原法の 2/5 とした。

実験成績

以上のようにして得た実験成績は、表 1 および図 1 に示したとおりである (実線：血中濃度、破線：骨髓内濃度)。

すなわち、血中濃度は投与後 45 分にして、ピークに達し、ついで、90 分から 3 時間にかけて、比較的急速

に低下し、のち、徐々に減少するが、6 時間値にても、10 羽平均値は 1.17 mcg/ml の濃度がみられた。

この実験成績は、著者がかつて発表した aminodeoxy-kanamycin (以下, AKM と略す) の血中濃度の推移^{3,4)}と比較すると、ピークの 45 分値から 3 時間値までは VSM は AKM より低いが、6 時間値は AKM よりも高い。

また kanamycin (以下, KM と略す) に関する著者の同条件の実験⁵⁾にくらべると、ピークの 45 分値は、本抗生素質のほうが高いが、90 分値は KM よりも低く、

図 1 (mcg/ml)

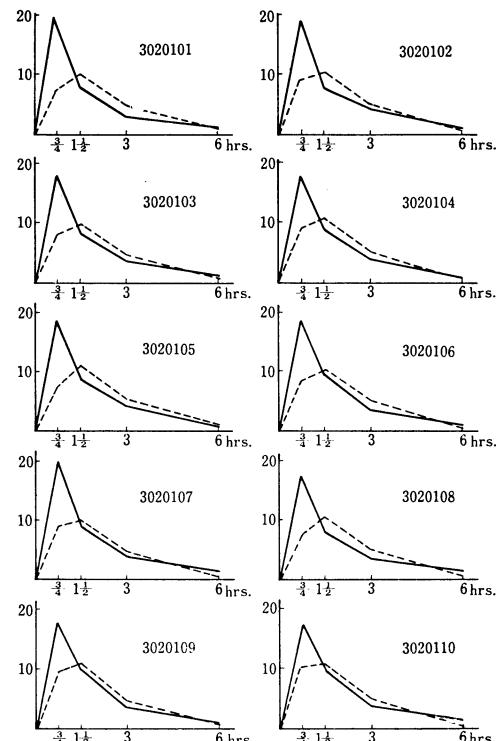


表 1

	Rabbit No.	45 minutes	90 minutes	3 hours	6 hours
In the blood	3020101	19.4	7.7	3.0	1.1 mcg/ml
	3020102	18.6	7.6	4.1	1.0
	3020103	17.9	8.1	3.9	1.3
	3020104	17.7	9.0	4.0	0.9
	3020105	18.0	8.8	4.8	0.8
	3020106	18.1	9.5	3.5	1.2
	3020107	19.2	8.9	3.9	1.4
	3020108	17.3	7.9	3.2	1.5
	3020109	17.6	9.9	3.5	1.2
	3020110	17.3	9.8	3.9	1.6
On average		18.11	8.72	3.78	1.17
In the bone marrow	3020101	7.5	10.0	4.9	0.8 mcg/ml
	3020102	8.8	10.2	5.0	0.9
	3020103	8.0	9.9	4.9	1.1
	3020104	9.2	10.9	5.3	0.8
	3020105	7.7	11.0	5.2	1.0
	3020106	8.5	10.5	5.3	1.0
	3020107	9.0	10.0	4.8	0.5
	3020108	7.8	10.8	5.0	0.6
	3020109	9.5	11.0	4.8	0.9
	3020110	10.2	10.7	5.3	0.7
On average		8.62	10.5	5.05	0.83

6時間値もやや KM に劣る。

すなわち、KM にくらべると、本抗生物質の濃度推移は気峻であるが、AKM に比較すると緩やかである。

いっぽう、骨髓内濃度についてみると、全実験例とも 90 分値にピークを有し、以後は血中濃度とほぼ平行して濃度の低下を見る。

この実験成績は、前述の AKM の骨髓内濃度が 45 分値に存していたのにくらべると、特異な点であり、また、両者のピークを比較すると、VSM のほうが低い。また AKM のほうが骨髓内濃度の推移は急峻である。

さらに本成績を、KM の前述実験にくらべると、10 羽平均のピークが 90 分値にある点は同様であるが、VSM は KM よりもたかく、また 3 時間値は VSM のほうがはるかに高い濃度を示しており、また、この 3 時間値の骨髓内濃度は AKM よりも優れている。

考按 および 結語

一般に、感染症に対する化学療法にあたつては、感染菌が何であるか、また該感染菌が、投与中の抗生物質にいかなる感受性（または抵抗性）を有するかは最も重大

な問題である。

しかし、その抗生物質が、罹患臓器の組織内へ、充分な bacteriocidal または bacteriostatic concentration で到達するかどうかは、以上の条件に次いで、「化学療法の第 3 の条件」⁶⁾として著者が繰りかえし、強調しているところである。

本抗生物質も岡本⁸⁾によれば、動物実験上、腎>血液>肺>脾>肝の順に移行性がよく、したがつて尿中排出は良好であるが、胆汁内移行は不良であると発表されている。

いっぽう、我々の整形外科領域における感染症も、昔日と趣を全く異にするに到つた。すなわち、開放性骨折ないし骨関節の術後感染が重大なる意義を、ひとり医学上のみならず、社会上にも有するに到つている。そして、かかる創傷感染症においては、しばしば、原因菌の確認に困難を感じることが多く、したがつてまず抗生物質に要求される条件は、感染部（または創傷部）への移行性の大なることである。

本邦にて発見された KM はその後、AKM、VSM など、同系統抗生物質の開発の火蓋を切つたものといえよ

うが、VSM をこれらの抗生物質と骨髄内移行性について比較した場合、AKM のように、速かな濃度上昇はみられないが、KM よりは迅速、また高濃度に達し、AKM よりも持続は長かつた。

また、抗生物質については、第 16 回日本化学療法学会の宿題報告に選ばれたように、近時、その副作用が問題となつてゐるのであるが、齊藤¹¹⁾および川岸¹²⁾によれば、本抗生物質は KM 系抗生物質中、聽器毒性、腎毒性は比較的少ないとされている。ゆえに骨髄内高濃度の持続は、toxicity の問題よりも有利な点と考えられよう。

ま と め

- 1) 健常家兎に対し、VSM を 10 mg/kg の dosage にて筋注投与し、投与後の血中濃度および骨髄内濃度を大久保の band culture method に準拠して測定した。
- 2) 上述実験にて得た VSM の濃度分布を、KM および AKM を使用せる同一条件の実験成績と比較検討した。VSM のピークは血中濃度、骨髄内濃度とも AKM より低いが、KM よりは高く、また、骨髄内濃度の持続は最もすぐれていた。

謝 辞

擧筆するにあたり、研究の便をあたえられた有原康次教授（大阪医科大学）、および多くの御助言をいただいた白羽弥右衛門教授（大阪市立大学）、柴田清人教授（名古屋市立大学）、大久保滉教授、藤本安男助教授（関西医科大学）に心からの感謝を捧げます。

参 考 文 献

- 1) 川岸弘賢：第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム、昭和 45 年 11 月 7 日。
- 2) 近藤 茂：ビスタマイシンの血中および体液内濃度測定に関する基礎的研究。Jap. J. Antibiotics 24 (3): 141-142, 1971.
- 3) 近藤 茂：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について（第 1 報）。日整会誌 44 (4): 313-319, 1970.
- 4) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 1). Bull. Osaka Med. Sch. 15 (2): 114-126, 1969.
- 5) 近藤 茂：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について（第 7 報）。Jap. J. Antibiotics 24 (2): 68-70, 1971.
- 6) 近藤茂：骨関節感染症の化学療法に関する 2,3 の私見。整形外科 21 (3): 204, 1970.
- 7) 中沢昭三：第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム、昭和 45 年 11 月 7 日。
- 8) 岡本綾子：同上
- 9) 大久保滉ほか：抗菌性物質の 1 新定量法 “Band culture method” に就いて。J. Antibiotics 3 (11): 741-743, 1950.
- 10) OKUBO, H. & FUJIMOTO, Y.: Distribution of antibiotics in the body. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy (Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy), Vol. 1, pp. 495-499, University of Tokyo Press, 1970.
- 11) 齊藤等：第 18 回日本化学療法学会 西日本支部総会、新薬シンポジウム、昭和 45 年 11 月 7 日。

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE PROPHYLACTIC CHEMOTHERAPY FOR OPEN FRACTURE (PART 4)

SHIGERU KONDO

Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka

The present author has examined the Vistamycin concentrations in the blood and bone marrow, and discussed its distribution. In this experiment, the normal male albino rabbits were given intramuscularly a dose of 10 mg of vistamycin per kg of body weight. After Vistamycin was administered the blood was aspirated from the ear vessel, and the greater trochanter was punctured to obtain the marrow tissue. Both the specimens of blood and marrow were assayed to determine the Vistamycin concentrations by means of OKUBO's band culture method.

The concentrations distribution of Vistamycin was compared with those of kanamycin and aminodeoxykanamycin in the blood and bone marrow in the experiments under the same conditions. The concentrations of Vistamycin in the blood and marrow were both lower than those of aminodeoxykanamycin, while they were higher than the concentrations of kanamycin, although those of Vistamycin in the marrow were maintained for the longest period of time among three antibiotics.