

Vistamycin に 関 す る 研 究

青河寛次・山路邦彦・杉山陽子

神戸健保中央病院産婦人科, 近畿母児感染症センター

Vistamycin (VSM) は、三重県津市の土壌から分離された *Streptomyces ribosidificus* の産生する抗生物質で、明治製菓中央研究所が研究開発したものである。本物質は、neamine の 5 位に D-ribose の結合した、3 環性の化学構造を有する aminoglycoside 系物質である。VSM の基礎研究成績からみて、有力な新しい化学療法剤と考えられるので、その治療評価を明らかにするため、抗菌作用、吸収排泄、臨床成績を検討したゆえんである。

I. 抗 菌 作 用

Vistamycin の基礎評価研究から、本剤は *in vitro* および *in vivo* で Gram 陽性菌および陰性菌に対する有効性をみとめているが、われわれは、最近、臨床材料から分離した諸種細菌：264 株の *in vitro* activity を検討した。感受性測定には、通常は Heart infusion agar を、*Streptococcus hemolyticus*, *Streptococcus faecalis* には 10% 血液加 Heart infusion agar を、嫌気性菌には TGC-medium を用い、化学療法学会標準法にしたがい、Plate-dilution 法によりその MIC を求めた。

a) 臨床分離菌の感受性分布の概況

これら臨床分離株の VSM 感受性分布をみると、表 1 のとおりである。すなわち、*Streptococcus hemolyticus* : 8 株は 25~100 mcg/ml, *Streptococcus faecalis* : 4 株は ~>100 mcg/ml の MIC である。*Staphylococcus albus* : 7 株は

1.56~>100 mcg/ml に、*Staphylococcus aureus* : 100 株は 0.39~100 mcg/ml に存する。このうち、*Staphylococcus aureus* は、1.56~6.25 mcg/ml に 65% が相当し、かつ、~≤12.5 mcg/ml 感性株が 82% である。

Klebsiella pneumoniae : 12 株は 3.12~>100 mcg/ml に、*Proteus-group* : 9 株は 12.5~>100 mcg/ml, *Enterobacter* : 5 株は 6.25~>100 mcg/ml におよぶひろい MIC 分布であるが、このうち、9 株、2 株、2 株がそれぞれ ~≤12.5 mcg/ml である。*E. coli* : 100 株は、6.25 mcg/ml を peak として 0.78~>100 mcg/ml に分布し、このうち、3.12~25 mcg/ml に 83% が存し、かつ、≤12.5 mcg/ml 感性株が 78% である。*Pseudomonas aeruginosa* : 10 株はすべて ~>100 mcg/ml である。

いつぼう、嫌気性菌の VSM 感受性は高濃度にあり、*Peptococcus anaerobius* : 4 株は ≥100 mcg/ml, *Clostridium* : 5 株は 50~>100 mcg/ml に分布する。

b) 諸種 aminoglycoside 系物質に対する感受性と
の比較

臨床分離株の Vistamycin 感受性を SM・KM・AKM と比較するため、前述した *Staphylococcus* : 100 株, *Escherichia coli* : 100 株につき、同一条件下における感受性分布を測定したところ、図 1, 2 の結果をえた。

Staphylococcus aureus に対する諸種 aminoglycoside 系物質の感受性分布は、SM が 0.78~3.12 mcg/ml およ

表 1 最近臨床分離した諸種細菌の Vistamycin 感受性分布

菌 種	検査 株数	M.I.C. (mcg/ml)													
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Str. haemolyticus</i>	8											2	3	3	
<i>Str. faecalis</i>	4														4
<i>Staph. albus</i>	7							1	2	2			1		1
<i>Staph. aureus</i>	100				2	4	15	17	33	8	4	10	5	2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12								2	4	3		1		2
<i>Proteus-group</i>	9										2	3	1	1	2
<i>Enterobacter</i>	5								2					1	2
<i>E. coli</i>	100					2	6	19	31	20	13	1	4	4	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10														10
<i>Peptococcus anaerob.</i>	4													1	3
<i>Clostridium</i>	5											1	1	2	1

図1 諸種 Aminoglycoside 系物質に対する病原ブドウ球菌の感受性分布
1969 年度 臨床分離：100 株

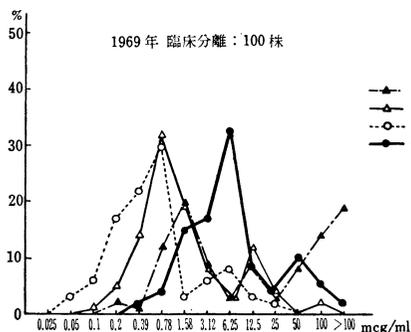
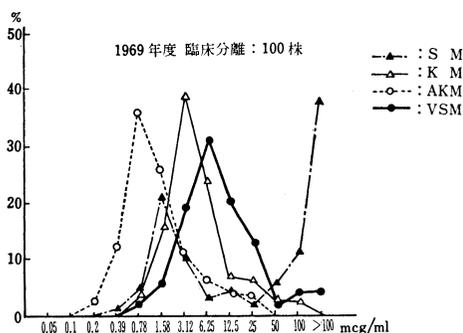


図2 諸種 Aminoglycoside 系物質に対する大腸菌の感受性分布
1969 年度 臨床分離：100 株



び $\sim \geq 50$ mcg/ml に 2 つの小さな山があり、これに比し、KM が 0.39~1.56 mcg/ml, AKM が 0.2~0.78 mcg/ml の部に大きな山を呈し、12.5 mcg/ml, 6.25 mcg/ml にそれぞれの小さな山を存した。これに対し、VSM は 6.25 mcg/ml を中心に 1.56~12.5 mcg/ml に大きな山が、50 mcg/ml に小さな山がある。そして、*Staphylococcus aureus* は、全般として、この Peak の推移にしたがつて AKM・KM・VSM・SM の順に感受性分布を示すものと解せられる。

次に、*E. coli* に対する諸種 aminoglycoside 系物質の感受性分布は、*Staphylococcus* の場合よりも単純な様相を呈し、薬剤間の特徴が明確である。すなわち、AKM は 0.78 mcg/ml を中心に 0.39~3.12 mcg/ml 附近に、KM は 3.12 mcg/ml を中心に 1.56~12.5 mcg/ml 附近に、VSM は 6.25 mcg/ml を中心に 3.12~25 mcg/ml 附近にそれぞれ山があり、一方、SM は $\sim > 100$ mcg/ml に多数株が集中するとともに、1.56~3.12 mcg/ml 附近に小さな山がある。

図3 病原ブドウ球菌に対する KM・VSM の交叉耐性
1969 年 臨床分離 100 株

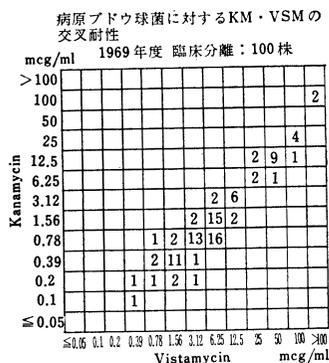
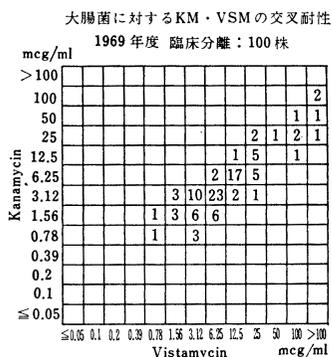


図4 大腸菌に対する KM・VSM の交叉耐性
1969 年度 臨床分離 100 株



このように、諸種 aminoglycoside 系抗生物質の *Staphylococcus・Escherichia coli* に対する感受性分布をみると、AKM がもつとも良好な感受性を示し、KM・VSM・SM の順に感受性分布の推移を示すことがわかる。

c) KM・VSM の感受性相関

Staphylococcus・Escherichia coli 各 100 株の KM・VSM 感受性の相関性をみると、図 3, 4 のとおりである。すなわち、VSM は KM よりも若干感受性値が高い傾向にあり、かつ、この両剤間には明らかな感受性相関をみとめることがわかる。

II. 吸収・排泄

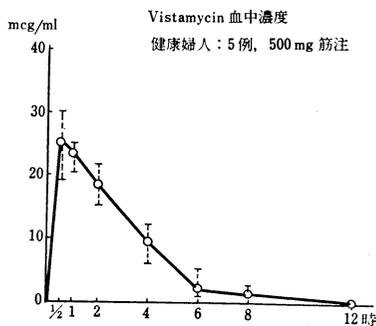
VSM の体内濃度を明らかにするため、本剤筋注時の血中濃度、尿中排泄、胎児側移行を、健康婦人および分娩時婦人に投与、追求した。体内濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を被検菌とする重層法を用いた。

a) 血中濃度

健康婦人：5 例 (体重 43.0~54.0 kg) に VSM 500

表2 Vistamycin 血中濃度

症例	体重 (kg)	血中濃度 (mcg/ml)					
		0.5	1	2	4	6	8 時
Case 1		30.2	24.8	16.3	6.4	1.5	trace
2		19.4	23.0	22.5	13.1	3.7	1.6
3		25.6	21.2	14.5	7.0	1.2	trace
4		22.5	24.1	17.6	10.8	1.8	1.2
5		27.3	22.3	15.1	9.5	2.2	trace
平均		25.0	23.1	17.2	9.4	2.1	trace

図5 Vistamycin 血中濃度
健康婦人：5例，500mg 筋注

mg 1 回筋注し，0.5・1・2・4・6・8 時間後の血中濃度を測定したところ，表2・図5の成績である。すなわち，VSM 血中濃度は，30 分後に Peak level があり，19.4~30.2 (平均 25.0) mcg/ml であり，1 時間値：21.2~24.8 (23.1) mcg/ml でほぼ Peak に近い値を維持している。2 時間値：14.5~22.5 (17.2) mcg/ml と低下しはじめ，4 時間値：6.4~13.1 (9.4) mcg/ml である。6 時間後は Peak level の 1/10 前後で 1.2~3.7 (2.1) mcg/ml となり，8 時間値：trace~1.6 mcg/ml である。

b) 尿中排泄

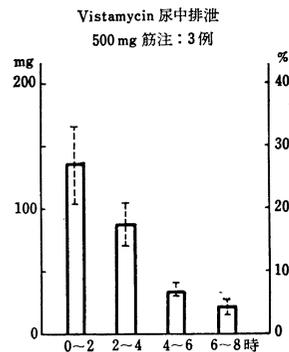
VSM 尿中排泄を，前述のうち3例の健康婦人につき0~8 時間までの2時間分画尿で測定したところ，図6・表3のとおりである。すなわち，

0~2 時間尿：104~166 (119.3) mg であり，2~4 時間尿：70~106 (88.0) mg であるから，VSM は投与4 時間後までの早期に多量に尿中に排泄されることがわかる。そして，4~6 時間尿：30~40 (35.0) mg であり，6~8 時間尿：15~27 (22.0) mg である。

けつきよく，投与8 時間までの尿中排泄量は255~318 (平均 287) mg であるから，その尿中回収率は54.0~63.6 (56.2)% になる。

表3 Vistamycin 尿中排泄

症例	尿中排泄 (mg)					尿中回収率 (%)
	0-2	2-4	4-6	6-8時	Total	
Case 1	166	88	40	24	318	63.6
2	138	70	35	27	270	54.0
3	104	106	30	15	255	51.0
平均	119	88	35	22	281	56.2

図6 Vistamycin 尿中排泄
500mg 筋注3例表4 Vistamycin の胎児側移行
(VSM 500mg 筋注)

症例	患者	分娩状況	投与后時間	体内濃度 (mcg/ml)		
				母体血	臍帯血	羊水
K.N.		正常分娩	40'	26.0	8.3	
O.T.		〃	75'	19.3	6.1	1.2
M.A.		〃	80'	15.8	3.7	
N.S.		〃	140'	18.2	5.9	1.4

c) 胎児側移行

妊婦：4例にVSM 500mg 1回筋注し40~140'後の分娩時臍帯血・羊水におけるVSM濃度をその母体血と比較した。母体筋注後40'・75'・80'・140'の臍帯血には8.3・6.1・3.7・5.9 mcg/ml であり，母体血の1/3 (~1/4) であり，羊水にはその1/5 前後である。

III. 臨床成績

産婦人科領域の諸種感染症に対するVSMの治療効果ならびに投与時副作用を追求した。

a) 治療効果

婦人性器感染・尿路感染・新生児発熱など，産婦人科領域の諸種感染症：22例に対し，0.5~2.0g x 2回/日 x 2~12日間VSM投与を行なったところ，表5の治療成績をえた。すなわち，

表5 Vistamycin 臨床成績
(産婦人科領域)

臨床診断			VSM 投 与		観察例数	治 療 効 果				
			1 日 量	期 間		+	+	±	-	?
術 後 感 染			1-2g×2	4-8 日	5		3		2	
産 褥 骨 盤 内 感 染			1-2g×2	3-10	5(+1)	1	1	1	2(+1)	
尿 路 感 染	非 併 性	上 部	2g×2	6-10	2(+1)		1		1(+1)	1
		下 部	0.5g×2	3-5	4		3			
	合 併 性		2g×2	12	1			1		
産 褥 乳 腺 炎			0.5-2g×2	3-6	2		1	1		
胸 壁 膿 瘍			1g×1	5	1		1			
新 生 児 発 熱			25mg/kg×2	2-4	2		2			
計			主に 1-2g×2	2-12日	22(+2)	1	12	3	5(+2)	1

帝切分娩術後に 39.1℃ 発熱と腹部膨満・圧痛性抵抗をみとめた症例に VSM 4.0g/日×3 日間投与で急速な症状好転をみとめ、これら帝切・子宮筋腫などの術後感染：5 例に対し、VSM 2~4g/日×4~8 日間で 3 例に有効であった。

産褥骨盤内感染：6 例には、前期破水による子宮内感染が 5 例を占め、VSM 投与の結果、著効・有効・やや有効：各 1 例があり、無効：3 例である。このうち 1 例は 2g/日×3 日間投与が無効で、倍量投与により好転した。

非閉塞性の上部尿路感染：3 例に VSM 4g/日を 6~10 日間投与したところ、1 例に有効だった。この有効例は、発熱 40~38℃、5 日間持続した急性腎盂腎炎例で、最初 VSM 1g/日 3 日間治療で下熱効果なく、4g/日に増量したところ翌日より下熱・細菌尿消失を呈したものである。

非併発性の下部尿路感染には 1g/日×3~5 日間投与により、4 例中 3 例に有効であり、慢性膀胱炎の 1 例だけが不詳だった。

子宮癌による膀胱合併症のある尿路感染の 1 例は、VSM 4g×12 日間投与で、細菌尿の消失を呈したものの、膿尿・その他尿所見の改善は不十分だった。

産褥乳腺炎には、1~4g/日×3~6 日間を 2 例に投与し、有効・やや有効各 1 例であり、胸壁膿瘍の 1 例は 1g 1 日 1 回筋注 5 日間で良好な結果をえた。

新生児発熱で、呼吸器感染によると思われる 2 例に対し 25mg/kg×2 を 2~4 日間投与し、両例に効果をみとめた。

けつきよく、VSM を主に 1~2g 1 日 2 回ずつ 2~

表6 Vistamycin 副作用

VSM 投与 例数		~10g		10g<~	
		観察例	有症例	観察例	有症例
臨床所見	悪心・嘔吐	19	0	10	0
	頭痛	19	0	10	1*
	眩暈	19	0	10	0
	耳鳴	19	0	10	1*
	難聴	19	0	10	0
	知覚異常	19	0	10	0
	発疹	19	1	10	0
尿	尿量減少	17	0	8	0
	蛋白尿	15	0	8	0
	血尿	15	0	8	0
	尿沈渣異常	13	0	7	0
血液生化学	S-GOT	4	0	6	0
	S-GPT	4	0	6	0
	AI-P	4	0	6	0
	BUN	4	0	6	0
聴力検査	1	0	9	3**	
アレルギー反応	19	0	11	0	

* 慢性中耳炎

** 偏側性難聴：2 例および同上 1 例

12 日間筋注し、22 (+2) 例で著効：1 例、有効：12 例、やや有効：3 例、無効：5 (+2) 例、不詳：1 例である。

b) 副作用

VSM 治療中の自覚症状出現は、~10g 投与群：19 例中 1 例に発疹を胸・背部にみとめたが、薬剤投与との相関性は不確かであり、また、>10g 投与群で頭痛・耳

鳴を1例に感じているが、後者は慢性中耳炎のある症例である。

尿量減少・蛋白尿・血尿・尿沈渣異常などの尿所見は、 ~ 10 g 投与の17~13例、 >10 g 投与の8~7例のいずれにも、ともにみとめなかつた。

また、S-GOT・S-GPT・Al-P・BUN など血液生化学検査では ~ 10 g の4例および >10 g 投与の6例の両者に、異常をみとめなかつた。

VSM 投与後に聴力検査を行なつた10例中、 >10 g 投与の3例に聴力異常をみとめたが、慢性中耳炎の1例および偏側性難聴の2例であり、おそらくVSM 投与とは関係のないものに思われる。

アレルギー性反応は、 ~ 10 g 投与：19例、 >10 g 投与：11例のいずれにも、まったく遭遇しなかつたが、とうぜん注意すべき点である。

IV. む す び

わが国で発見された aminoglycoside 系の有力な新抗生物質：Vistamycin の治療評価を明らかにするため、その抗菌作用・体内移行・臨床成績を検討した。

Vistamycin の抗菌スペクトルは、*Streptococcus*・嫌気性菌を除く Gram 陽性、陰性菌にひろく存在し、*Staphylococcus aureus* は1.56~6.25 mcg/ml に65%、*Escherichia coli* は3.12~25 mcg/ml に83%が相当する。そして、*Staphylococcus*、*Escherichia coli* に対する感受性分布は、AKM・KM・VSM・SM の順に推移する傾向を示し、KM と VSM とは感受性相関をみとめる。

本剤投与時のヒト血中濃度は0.5時間値に Peak level があり、500 mg 筋注で25.0 mcg/ml で6~8時間後まで証明する。その尿中排泄は0~8時間尿で56.2%の回収率を示し、胎児側移行は母体血の1/3前後である。

産婦人科領域における諸種感染：24例に対し、おもに1日2~4g ずつ2~12日間VSM 投与した結果、66.7%の有効率をえた。また、投与にともなう副作用として、とくに留意すべき点は経験しなかつた。

VSM は、KM・AKM よりも動物実験における聴力障害の発現が寡いといわれており、これが aminoglycoside 系物質中における本剤の大きな特徴たりうる可能性がある。しかし、VSM の毒性に関して他の aminoglycoside 系物質に比しどの程度まで優れているか、基礎実験はいまだ不十分と思われ、また集会シンポジウムなどにおける討議でも、VSM 投与症例における副作用と SM・KM などにおける集計成績との比較も現在のところ行なわれていない。

それゆえ、化学療法剤は、その抗菌活性とともに毒性面の考慮をまつて、はじめて適確な臨床投与量が決定されるという原則にたてば、Vistamycin をより有効に臨床応用するためにさらに今後の進展が望まれる。VSM 初回投与により症状好転をきたさず、増量によりはじめて有効な結果をえた自験例も、こうした合理的な Dosage の確立により根拠ができ、ひろく、かつ、有効に臨床応用しうるようになると思われる。

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（昭和45年11月、神戸市）で発表した。

STUDY ON VISTAMYCIN

KANJI SEIGA, KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Clinic of Obstetrics and Gynecology, Kobe Health Insurance Hospital
and Kinki Mother-Child Infection Center

With the intention of clarifying the therapeutic evaluation of Vistamycin (abbr.VSM), a new leading antibiotic of aminoglycoside system discovered in our country, the present authors have investigated the antibacterial action, transfer in body, and clinical result with VSM.

VSM showed an antibacterial spectrum against a wide range of both Gram-positive and -negative bacteria except *Streptococcus* and anaerobe, 65% of *Staphylococcus aureus* indicating 1.56~6.25 mcg/ml and 83% of *Escherichia coli* 3.12~25 mcg/ml. The sensitivity distribution for *Staphylococcus* and *Escherichia coli* ranged AMK, KM, VSM and SM in order. There observed a sensitivity relationship between KM and VSM.

VSM demonstrated a peak level 5 hours after its intramuscular injection, and the blood concentration was maintained for 6~8 hours. The excretion ratio of VSM in urine was 56.2% within 8 hours, while the transfer value of VSM into foetus was about 1/3 of the antibiotic blood concentration in mother.

VSM was administered therapeutically for 2~12 days at a daily dose of 2~4 g to 24 cases of various infections in the field of obstetrics and gynecology, and the effective ratio obtained was 66.7%. There experienced no side effect which would have been due directly to the antibiotic.

In conclusion, Vistamycin is considered to be a useful antibiotic which will be applied in clinical practice.