

Vistamycin の基礎的ならびに臨床的研究

齊藤武久・高橋信夫・葉田野博

東北大学眼科

(主任 桐沢長徳教授)

萱場忠一郎・菅原 準

いわき市立常盤病院

新抗生物質 Vistamycin (VSM) は *Streptomyces ribosidificus* により産生されるもので、アミノ配糖体抗生物質に属する。

抗菌力はグラム陽性菌のみならず陰性菌に対してもあり、筋肉内注射によつて高い血中濃度が得られる。本剤はアミノ配糖体にみられる聴器に対する副作用が弱いことが特長とされている。本剤に対する基礎的ならびに臨床的検討を行なつたので報告する。

I. 実験方法

1. 病原性ブドウ球菌に対する感受性

用いた菌は昭和 44 年度に眼感染巣から分離した、コアグラゼ陽性ブドウ球菌 40 株である。測定方法は、日本化学療法学会標準法に準じ、寒天平板希釈法を用いた。VSM の他に kanamycin (KM), aminodeoxykanamycin (AKM) についても比較検討した。

2. 家兎の血清および組織内濃度

3 kg 前後の白色成熟家兎を用いた。VSM, KM, AKM ともそれぞれ 50 mg/kg を筋注した。その後経時的に血液および前房水を採取した。濃度測定は、*Bacillus subtilis* PCI 219 を指示菌とする薄層カップ法を用いた。

結膜下注射による前房水内移行濃度測定には、本剤の 100 mg/ml 水溶液を調製し、その 0.1 ml を球結膜下に投与した。

眼組織内濃度は、50 mg/kg 筋肉内投与後 2 時間に眼球を摘出し、各組織に分離後ホモジナイズし、薄層カップ法にて濃度測定を行なつた。

3. 成人血清内濃度

健康成人 3 名に 500 mg を筋注し、経時的に採血し、遠沈後の血清を試料として 2. と同じ方法にて測定した。

4. 臨床使用

原則として VSM を単独使用し、1 日投与量は 500 mg より 1,000 mg を 1 日 1 回、筋肉内に注射した。

II. 実験成績

1. 病原性ブドウ球菌に対する感受性

44 年度分離のブドウ球菌 40 株に対する MIC は表 1, 図 1 に示すとおりである。VSM に対する MIC は、1.56 mcg/ml~25 mcg/ml にあり、100 mcg/ml 以上の耐性を示す株はなかつた。KM では 0.39 mcg/ml~6.25 mcg/ml にあつた。また、AKM は ≤ 0.2 mcg/ml~6.56 mcg/ml にあつた。

2. 家兎血清内濃度

VSM, KM, AKM それぞれ 50 mg/kg のわりに、家兎に筋注した。血清内濃度は表 2, 図 2 のとおりである。各薬剤とも濃度のピークは 60 分にあり、この時点

表 1 病原性ブドウ球菌に対する感受性分布 (40 株)

MIC	菌 株 数		
	VSM	KM	AKM
>100	0	0	0
100	0	0	0
50	0	0	0
25	10	0	0
12.5	11	0	0
6.25	12	3	0
3.12	5	3	0
1.56	2	23	7
0.78	0	5	11
0.39	0	6	11
≤ 0.2	0	0	11

図 1 病原性ブドウ球菌の感受性 (40 株)

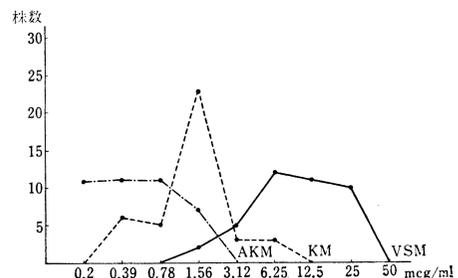


表2 50 mg/kg 筋注後の家兎血清内および房水内濃度

時間	薬剤 mcg/ml	VSM			KM			AKM		
		血清	房水	房血比 (%)	血清	房水	房血比 (%)	血清	房水	房血比 (%)
30分		95.1	14.8	15.6	21.4	3.4	11.2	53.0	6.6	12.4
1		126.8	20.5	16.2	28.0	3.9	13.9	61.0	8.9	14.5
2		120.0	32.7	27.3	16.6	5.2	31.3	59.0	17.3	29.3
3		96.0	18.6	19.3	9.7	3.8	39.1	56.0	24.5	43.7
4		54.8	15.1	27.6	7.8	3.4	43.5	46.0	20.2	43.9
6		22.8	11.1	18.7	4.2	2.2	52.3	20.9	14.9	71.2

図2 50 mg/kg 筋注後の家兎血清内濃度

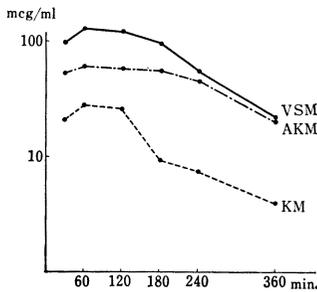
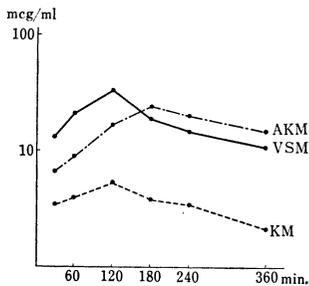


図3 50 mg/kg 筋注後の家兎前房水内濃度



では VSM が 126 mcg/ml, KM が 28.0 mcg/ml, AKM が 61.0 mcg/ml を示した。以後、血清内濃度は漸減し、360 分では、VSM が 22.8 mcg/ml, KM が 4.2 mcg/ml, AKM が 20.9 mcg/ml の濃度であった。60 分から 360 分までの各時点で、VSM の濃度が最も高く、次いで AKM, KM の順であった。

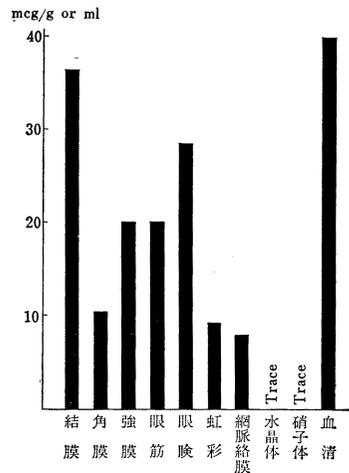
3. 家兎前房水内濃度

各薬剤をおのおの 50 mg/kg のわりで筋注し経時的に前房水を採取し、濃度を測定すると、表2、図3のとおりになる。最高濃度は、VSM が2時間、KM が2時間、AKM が3時間の測定時に得られた。この値は VSMは 32.7 mcg/ml, KM 5.2 mcg/ml, AKM は 24.5

表3 家兎眼組織内濃度 (50 mcg/kg 筋注後2時間)

結膜	36.6 mcg/ml または mcg/g
角膜	14.9
強膜	22.5
筋肉	22.7
眼瞼	28.7
虹彩	9.3
網脈絡膜	8.0
硝子体	痕跡
水晶体	〃

図4 50 mg/kg 筋注2時間後の家兎眼組織内濃度



mcg/ml であった。

4. 眼組織内濃度

VSM 50 mg/kg 筋注2時間後の眼各組織別の移行濃度を見ると、表3、図4のとおりである。結膜および結膜下組織に最も移行が良く 36.6 mcg/g が得られた。硝子体、水晶体には痕跡程度しか移行しなかった。

5. 結膜下注射による前房水内移行

結膜下注射による前房水内移行を、10 mg/0.1 ml の

表4 10 mg/0.1 ml 結膜下注射後の家兎房水内濃度 (mcg/ml)

時間	30分	1	2	4	6
房水内濃度	19.0	10.5	4.2	4.7	2.0

図5 10 mg/0.1 ml 結膜下注射後の家兎前房水内濃度

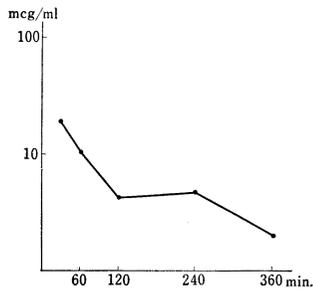
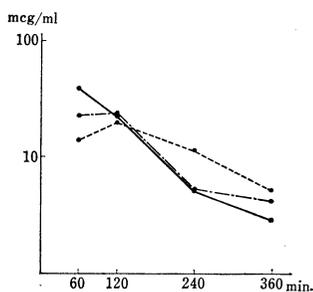


表5 VSM 500 mg 1 回筋注後の血清内濃度 (mcg/ml)

時間	1	2	4	6
M.T. 18 才 74 kg ♂	39.6	22.0	5.1	2.9
T.H. 25 才 65 kg ♂	22.7	23.7	5.2	4.2
H.H. 36 才 65 kg ♂	14.5	20.0	11.5	6.0

図6 筋注による人血清内濃度 (500 mg)



濃度で 0.1 ml の量を結膜下注射して測定した。表4, 図5のとおり, 移行は 30 分がもつとも多く 19.0 mcg/ml で, 以後漸減し, 360 分では 2.0 mcg/ml の濃度であった。

6. 成人血清内濃度

成人 3 名に 500 mg 1 回注射後の血清内濃度は, 表5, 図6のとおりである。ピークは 1~2 時間にあり, 20~40 mcg/ml 程度の移行であった。

7. 臨床使用成績

臨床使用は表6(1), 6(2)のとおり 34 例に使用した。

対象とした疾患は麦粒腫, 炎性霰粒腫, 涙のう炎, 眼瞼膿瘍, 眼瞼蜂窩織炎, 角膜浸潤, 角膜潰瘍であった。

VSM 単独使用症例, 他剤が無効であったので VSM に切りかえた症例, および全身投与は VSM のみであるが点眼に他の抗生物質を併用したものうち, 全経過を観察し得たものは 23 例であった。これらの症例の成績は, 著効 4 例, 有効 18 例, 無効 1 例であった。この症例はいずれも副作用は認められなかった。以上の症例の他に VSM 注射後に気分が悪いと訴えた症例が 1 例あった。57 才の女性であったが, 数分の横臥のみで不快感は幸いなくなつた。

以上の他に他の抗生物質を併用した症例と, 転医等により全経過が観察されなかった症例が 10 例あった。これらは, 治療効果の判定の対象から除外したが, 使用中の副作用がなかったため付記した。

III. 考 按

昭和 44 年度に眼病巣から分離したブドウ球菌のうち, コアグラゼ陽性の菌に対して MIC を見たところ, VSM は 1.56 mcg/ml より 25 mcg/ml の範囲にあり, 100 mcg/ml 以上の高度耐性を有する株はなかった。また 6.25 mcg/ml に最も多く集中した。KM および AKM と比較すると, VSM はこれら 2 剤より抗菌力が劣っていた(図7, 8)。

血清内移行は, 家兎においてひじょうに良く, 50 mcg/kg の筋注で, 1 時間後に 126 mcg/ml の高値を示している。これを KM, AKM と比較すると, このいずれよりも血中濃度は高い。このことをさらに確認するためクロスオーバーを行なつて, KM と VSM を比較して見たのが表7である。この実験でもやはり VSM のほうが, KM より血中移行の良好なことが知られた。

前房水内濃度を見ると, VSM は 2 時間にピークを示し, 32.7 mcg/ml が移行した。なお 360 分でも 11.1 mcg/ml の移行が見られる。これらの値を KM と比較すると, 各時間とも VSM のほうが高濃度に移行していることがわかる。これをクロスオーバーで見ると 180 分までは VSM のほうが高濃度に移行したが, 360 分では逆に KM のほうがわずかに高い濃度であった。

AKM と比較すると, 30 分より 120 分までは VSM が高濃度を示すが, 180 分以後は逆に AKM が高濃度であった。

前房水に対する移行の良否に関しては, 一定時間血中濃度を一定に保つた後に房血比を見るのが理想的と思われるが¹⁾, 技術的に困難な場合が多い。小熊は²⁾, 次善の策として, 1 回静注後の房血比の経時的なグラフを見ること, 各測定点の房血比を平均することがある程度参考に

表 6-1 臨床使用成績

	患者	性	年齢	疾患名	投与量	副作用	効果	備考
1	M.S.	女	11	麦粒腫	500 mg × 3 日	なし	+	
2	J.K.	女	12	〃	500 mg × 2 日	〃	+	Staph. aureus
3	Y.I.	男	5	〃	500 mg × 2 日	〃	+	
4	M.S.	女	23	〃	500 mg × 2 日	〃	+	
5	Z.U.	男	18	〃	1000 mg × 1 日 500 mg × 1 日	〃	+	Staph. aureus
6	K.S.	男	29	〃	1000 mg × 2 日 500 mg × 1 日	〃	+	
7	Y.S.	女	36	〃	1000 mg × 1 日 500 mg × 5 日	〃	+	Staph. aureus
8	F.I.	女	45	〃	1000 mg × 1 日	〃	+	
9	M.H.	女	74	炎性霰粒腫	1000 mg × 2 日 500 mg × 2 日	〃	+	
10	B.T.	男	30	〃	1000 mg × 3 日	〃	+	
11	H.M.	男	38	〃	500 mg × 1 日	〃	-	
12	A.S.	女	18	麦粒腫	JM 1 g 3 日無効後に VSM 1 g 1 日	〃	+	
13	F.H.	女	57	慢性涙のう炎 涙のう周囲炎	1000 mg × 1 日	気分不快感	中止	
14	K.I.	女	27	眼瞼腫瘍	1000 mg × 4 日	なし	+	
15	K.T.	女	17	眼瞼蜂窩織炎	1000 mg × 2 日 500 mg × 1 日	〃	+	
16	Y.I.	男	5	〃	500 mg × 7 日	〃	+	Staph. aureus
17	Y.K.	女	37	〃	1000 mg × 5 日	〃	+	Staph. aureus
18	S.S.	男	10	角膜浸潤	500 mg × 5 日	〃	+	
19	K.K.	女	35	〃	〃 × 13 日	〃	+	
20	T.K.	女	27	〃	1000 mg × 4 日	〃	+	CD ザルベ
21	K.S.	女	59	〃	1000 mg × 3 日	〃	+	CP 点眼
22	K.A.	女	55	〃	500 mg × 4 日	〃	+	
23	T.S.	男	39	角膜潰瘍	1000 mg × 2 日 500 mg × 3 日	〃	+	
24	S.A.	男	54	角膜浸潤	1000 mg × 3 日	〃	+	CP 点眼

表 6-2 臨床使用成績

	患者	性	年齢	疾患名	投与量	副作用	併用薬剤
1	T.T.	女	28	角膜腫瘍	1000 mg × 3 日	なし	AKM, CEX, CP
2	K.H.	男	26	炎性霰粒腫	100 mg × 3 日	〃	LCM
3	M.I.	男	31	〃	1000 mg × 3 日	〃	JM
4	Y.S.	男	24	角膜浸潤	1000 mg × 7 日	〃	転医
5	A.S.	女	3	眼瞼膿瘍	300 mg × 2 日	〃	中止
6	Y.K.	男	11	〃	500 mg × 4 日	〃	JM
7	Y.M.	男	25	炎性霰粒腫	1000 mg × 2 日	〃	JM, DOTC
8	T.H.	男	20	角膜浸潤	1000 mg × 1 日 500 mg × 1 日	〃	中止
9	N.T.	男	28	炎性霰粒腫	1000 mg × 1 日 500 mg × 1 日	〃	中止
10	M.S.	男	60	急性涙のう炎	2000 mg × 1 日 1000 mg × 5 日	〃	CP

なると報告した。しかしこれらの値も血中濃度を一定に保つた後に房血比を測定したものと厳密に一致するとはかぎらないようである。今回の実験では1回筋注後の房血比の検討であるので、以上の点に考慮する必要がある。

房水中の最高濃度の時点での房血比は VSM 27.3%、

KM 31.3%、AKM 43.7% で、AKM, KM, VSM の順に良い。6 時点の平均では、VSM 25.8% で、KM 31.8%、AKM 35.8% で、AKM, KM, VSM の順で良い。全経過を見ると、VSM は 30 分 15.6% になり、以後大きな変動は見られない。これに対し、KM, AKM

表7 50 mg/kg 筋注後の家兎血清および房水内濃度 (cross over)

分	家兎	VSM (mcg/ml)			KM (mcg/ml)		
		血清	房水	房血比 (%)	血清	房水	房血比 (%)
120	A	100.0	24.0	24.0	59.3	20.5	34.6
	B	72.0	19.7	27.4	21.3	7.8	36.6
	C	50.6	29.0	57.3	32.6	20.3	62.3
180	D	67.3	15.0	22.3	40.0	9.1	22.6
	E	71.4	16.0	22.4	41.0	10.2	24.9
	F	47.6	11.2	23.5	37.7	10.7	28.4
360	D	17.8	2.6	14.6	16.6	3.7	22.3
	E	11.5	3.5	30.4	9.2	4.2	45.7
	F	19.3	3.9	20.2	9.9	5.8	58.6

図7 病原性細菌の感受性分布

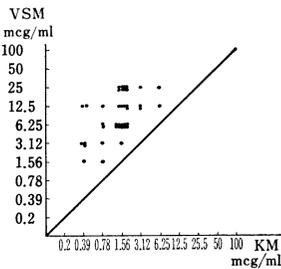
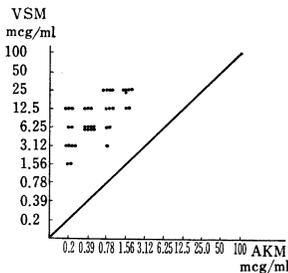


図8 病原性細菌の感受性



は2時間まではVSMより房血比が低いが、時間の経過とともに房血比が上昇する(表2)。この傾向はAKMにおいてとくに著しい。VSMは、血清内濃度が高くなるので房水内への移行も他の薬剤より高濃度となつたが、房血比から見ると、むしろKM, AKMのほうが良く、これら2剤がVSMと同濃度の血中濃度に維持されれば、むしろVSMよりも高濃度に移行すると思われる。

局所投与に関しては、AKMの結膜下注射が、すぐれた効果をあげており³⁾、VSMも同系統の薬剤なので結膜下注射における眼内移行を測定して見た。10%という比較的高濃度の注射をしたにもかかわらず、30分で

19 mcg/mlの移行があるものの持続は少いようである。VSMのブドウ球菌に対するMICが、かなり高い所にあることから考えて、動物実験に関するかぎり、AKMほどの期待はできないようである。

VSMを健康成人に500 mgを1回筋注すると、血清内濃度は1時間から2時間にピークがあり、20 mcg/mlから39.6 mcg/mlの濃度であつた。また360分では2.9 mcg/mlから6.0 mcg/mlとなる。このことと家兎における前房水内移行の態度から判断すると、投与後360分では、人眼でも前房水内濃度はかなり低下すると思われる。したがって、眼内感染の場合は1回1,000 mg以上を2回くらいに投与する必要があると思われる。これは、抗菌力が他の2剤よりも劣ることからも当然と考えられる。大量投与の場合、第VIII神経に対する副作用が問題となるが、本剤はこの副作用がきわめて少ないとのことであるのは、有利な条件である。

臨床実験では主に外眼部の感染症に対して使用し、良好な結果が得られた。第VIII神経に対する副作用は、当科の場合は総投与量が少ないこともあり、全く見られなかつた。1例に、注射後気分が悪いと訴えた例があつたが、特別な処置を行わずに回復した。

IV. 結 語

新抗生物質 Vistamycin に対して、基礎的ならびに臨床の実験を行ない、次の結果を得た。

1. ブドウ球菌40株に対するMICは、1.56 mcg/mlより25 mcg/mlにあり、KM, AKMより高い。
2. 50 mg/kg 筋肉内投与後の家兎の血清内濃度は60分にピークがあり、この時の濃度は126 mcg/mlと良好な移行が見られた。360分でもなお22.8 mcg/mlの移行があつた。
3. 50 mg/kg 筋肉内投与後の前房水内濃度は2時間でピークに達し、32.7 mcg/mlであつた。これはKM, AKMのピーク時の濃度より高濃度であつた。しかし房血比は他の2剤より低値を示した。
4. 眼組織内移行は、眼瞼、結膜、筋肉、強膜等に良好な移行が見られた。
5. 成人3名に500 mgを投与した場合、1ないし2時間にピークがあり、20~40 mcg/mlの濃度であつた。
6. 臨床的使用は34名に対して行なわれ、良好な結果が得られた。副作用としては、気分が悪くなつた者が1名見られた。

文 献

1. 桐沢長徳：日眼 72, 1966, 昭 43.
2. 小熊 勇：日眼 73, 2030, 昭 44.
3. 葉田野博：臨眼 投稿中

STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC VISTAMYCIN

TAKEHISA SAITO, NOBUO TAKAHASHI and HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, Tohoku University, School of Medicine

(Director: Prof. NAGANORI KIRISAWA)

CHUICHIRO KAYABA and JUN SUGAWARA

Joban Hospital, Iwaki City

Laboratory and clinical studies on a new antibiotic Vistamycin (abbr. VSM) were made with the results as follows:

1. Minimum inhibitory concentration against coagulase positive *Staphylococci* (40 strains) isolated from ocular suppurative diseases was 1.56 mcg/ml~25 mcg/ml.
2. Penetration of the drug into the rabbits aqueous humor was measured simultaneously with the measurement of serum concentration. Aqueous humor concentration of VSM reached maximum (32.7 mcg/ml) 2 hours after an intramuscular administration of 50 mg/kg of body weight, and the maximum serum concentration (126 mcg/ml) was obtained 1 hour after injection.
3. Various ocular suppurative diseases were successfully cured by VSM treatment.