

## Vistamycin の口腔外科領域における臨床使用経験

上野 正・清水正嗣・茂木克俊・山本悦秀

東京医科歯科大学歯学部第1口腔外科学教室

(主任：上野 正教授)

## I. はじめに

三重県津市の土壌から分離された *Streptomyces ribosidificus* によって生産される水溶性塩基性の新しい抗生物質、Vistamycin (SF-733 物質、以下、VSM と略) は、明治製菓中央研究所によって開発され、広範囲の細菌に対する有効性が、この低い毒性とともに、臨床各分野から注目されている。

今日、各種抗生物質に対する耐性菌出現の問題が、治療面に大きな困難を生じさせる結果となり、常に新しい抗生物質ないしは、その誘導体の開発が臨床各科領域において望まれている中であつて、口腔外科領域臨床もその例外ではあり得ない。

今回、そのような観点から本 VSM 剤を口腔外科領域の感染症ならびに術後感染予防治療のために外来および入院患者に使用し、その効果を臨床的に検討する機会を得たので、その結果の概要を報告する。

## II. Vistamycin について

本剤についての基礎文献<sup>1)2)</sup>を照覧すると VSM は分子式  $C_{17}H_{34}N_4O_{10}$  の易水溶性塩基性抗生物質で、その構造から化学名を O- $\beta$ -D-ribofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 5)-O-[ $\alpha$ -2,6-diamino-2,6-dideoxy-D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]-2-deoxystreptamine と定められている。

その有効性についての基礎試験では、各種のグラム陽性ならびに陰性細菌の発育を阻止するが、カビ、酵母類に対しては阻止作用を示さなかつた。その耐性獲得ならびに交叉耐性についての検索結果では、従来の塩基性水溶性抗生物質とほぼ同様の傾向で、本剤とカナマイシン (KM) との間には交叉耐性が認められている。

筋肉内投与による生体抗菌作用についての既往検索では、ブドウ球菌、肺炎双球菌、肺炎桿菌、変形菌に対し治療効果を示したが、腸炎菌、緑膿菌、溶連菌などに対しては、同効果が認めがたかつたとされている。

その毒性試験として、200 mg (力価) および 400 mg/kg/day で 1 カ月間筋肉内投与をうけた家兎の亜急性毒性試験では、本薬物に起因する臓器の機能および実質障害による毒性発現を見出すに至らなかつたと報告され、マウスを用いた筋肉内投与急性毒性試験の LITCHFIELD-

WILCOXON法による LD 50 は 1605.4 (1408.3~1830.3) mg (力価)/kg であつたとされている。

製剤としては、1 パイアル中に VSM 500 mg (力価) を含有した筋注用製剤であり、その安定性は、粉末ならびに水溶液中には良好であるが、ブドウ糖液中では6時間以降、若干不安定になると述べられている。

## III. 投与対象および投与方法

本臨床研究における投与対象は、表1にみる16例で、うち10例が感染症群、6例が術後感染予防であつた。

対象症例の年令別をみると、最年長者は急性下顎骨々髄炎の68才女性で、最若年者は14才、左頰部血管腫の男子であつたほか、20才30才代が多かつた。なお乳幼児および妊婦への投与は避けることとした。

感染症群の診断内容をみると、重症のものとして相当に広範囲な急性顎骨々髄炎より比較的軽症の慢性歯槽骨炎ないしは急性下顎智歯周囲炎にわたつており、術後感染予防群の手術例としては、陈旧性下顎骨々体2重骨折異常癒合例の整復手術例あるいは上顎歯牙腫など、顎骨々体に手術侵襲のおよぶ入院手術例を主体とした。

本剤の投与方法としては、原則として1日量 0.5~1.0 g を 1~2 回に分けて筋注投与し、投与日数は2日ないし10日、感染症例群で平均5.2日、手術後投与群で6.9日であつた。

投与量としては、総量では感染症群で1.0~10.0 g、術後群で2.0~13.0 g、平均前者が4.9 g、後者が6.8 gであつた。

これらのほか、47才男性左側歯肉癌の1例において、同側全顎部廓清手術とともに下顎摘出手術すなわち en bloc dissection を行なつた後の左側頰下方向への創液の貯溜、2次の感染をおこしたものに対し、本剤 500 mg を 10 cc に溶かし、図1のように注入、局所適用を行なつた。

## IV. 効果判定と臨床成績

## i) 効果判定

抗生剤による感染症に対する臨床効果の判定としては、各科領域によつて異なり、かつ統一した見解は見出しがたく<sup>3)</sup>、口腔外科領域においても同様である。そこ

表1 Vistamycin 使用成績

	No.	年齢, 性	病名および術式	1日量(g×回)	日数	総量(g)	効果*
感染症群	1	26 f	右亜急性頬部リンパ節炎	1.0×1	3	3.0	有効
	2	51 m	左頬部膿瘍	1.0×1	4	4.0	著効
	3	59 f	左頸部慢性有癭性リンパ節炎	0.5×1	6	3.0	有効
	4	24 m	左慢性有癭性下顎歯槽骨炎	0.5×1	2	1.0	無効
	5	31 m	両側亜急性性下顎骨髄炎	0.5×2	10	10.0	無効
	6	39 m	左慢性上顎歯槽骨炎	1.0×1	4	4.0	有効
	7	68 f	右急性下顎骨髄炎	0.5×2	6	6.0	無効
	8	42 f	右慢性下顎歯槽骨炎	1.0×1	3	3.0	著効
	9	22 m	右急性下顎智歯周囲炎	1.0×1	5	5.0	著効
	10	47 m	左上顎部膿瘍	0.5×1	5	2.5	有効
術後感染予防群	11	24 m	陳旧性下顎骨折観血的整復術	0.5×2	10	10.0	有効
	12	26 m	完全口蓋形成術	0.5×2	4	4.0	有効
	13	17 m	左上顎歯牙腫摘出術	1.0×1	5	5.0	有効
	14	38 m	右下顎原始嚢胞摘出術	0.5×2	2	2.0	有効
	15	14 m	左頬部血管腫摘出術	0.5×2	13	13.0	有効
	16	30 f	左下顎化骨性線維腫摘出術および骨移植術	0.5×2	9	9.0	無効

\* 全例に副作用認めず。

図1 上顎部膿瘍に対するVSMの局所適用  
(症例: 感染症群 No. 10)



でわれわれの基準として全身状態とあわせて、局所の腫脹、疼痛、熱感、排膿などの主要炎症の緩解、軽快状態を投与後、原則として3日の時点で診査し、症状のほぼ消失したものを著効、軽くなつたものを有効とし症状の持続あるいは増悪したものを無効とした。すなわち、無効の場合には炎症症状が不変に持続したものと、増悪化したものが見られるが、後者では3日に達せぬ場合でも中止し、他剤に切りかえられた。

これら効果の判定、とくに全身状態の判定にあつては局所臨床症状とあわせて血液検査、尿検査、その他の検査所見結果をも参考とした。

#### ii) 臨床成績

各群における臨床成績をみると表1に見るとおりで、感染症群10例中著効3例、有効4例および無効3例であった。

図2 VSM投与前後のGOTの変化  
— 5例について —

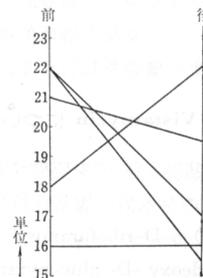
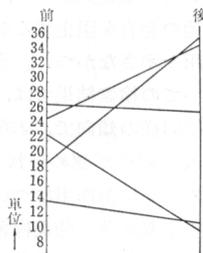


図3 VSM投与前後のGPT



術後感染予防群6例では1例を除く5例に有効で感染予防の目的は達することができた。

投与前後の主な臨床検査成績は5例について図2, 図3, 図4に、および聴力検査の結果は、その変化がほとんど見られなかつたので症例No. 12の1例の成績が図5に示されている。GOT, GPTについては、投与後や

図4 VSM 投与後の AI-P

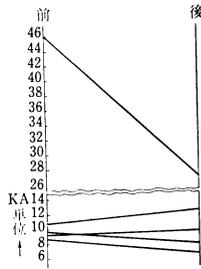
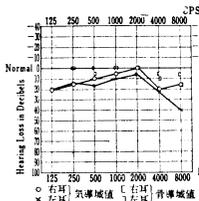
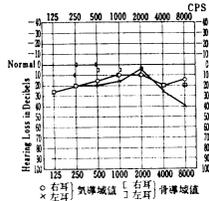


図5 VSM 投与例 (No. 12) の聴力検査成績

a. 投与前



b. 投与後



や上昇したものがあがるが、これは術後感染予防群で、術中の輸血および、全身麻酔による後遺的变化と考えられた。アルカリ・フォスファターゼは変動なく、聴力検査も投与前後に十分な間隔をおき本学医学部付属病院耳鼻科に依頼し、5例に実施したが、骨導値および気導値ともに正常範囲内であり、病的変化のみられたものはなかった。また、アレルギー性変化、筋注部の特別な疼痛、その他の神経障害も認められなかった。

感染症例群中、有効7例、無効3例であったが、その内容を有効例および無効例に分けて述べると、次のとおりである。

## 有効例：

症例 1. , 26才, 女性, 亜急性リンパ節炎。

当科初診時、右頰部リンパ節が拇指頭大に腫脹し、周囲にびまん性に発赤、腫脹、圧痛および局所熱感が認められたが、1日1回 Vistamycin 1g の筋注で、4日後に、リンパ節の軽度の腫脹をのこして周囲炎症は消退した。

症例 2. , 51才, 男性, 左頰部膿瘍。初診時、体温 36.8℃、左頰部に周囲に炎症をともなつた波動感のある腫脹が認められたので、切開を加え排膿。当日より Vistamycin 1日1回 1g 筋注を行なつたところ、2日後にはまったく症状は消失した。

症例 3. , 59才, 女性, 右頸部慢性有癭性リンパ節炎。某医受診し右頸部腫瘤の試切を受けるも確定診断が得られず、当科を紹介され受診。当科初診時、体温 36.9℃、右頸部に瘻孔のあるウズラ卵大の下層と癒着

し慢性炎症をともなつた腫瘤が診られた。局所・喀痰中に排菌は見られなかつたが、胸部レントゲン撮影などにより古い結核病巣が認められたので、臨床的には結核性頸部リンパ節炎と診断された。PAS 内服、INAH 内服ならびに週2回の Vistamycin 局所散布にて約10日後には軽快し始め、1カ月後に、症状は全く消失した。

症例 6. , 39才, 男性, 左慢性上顎歯槽骨炎。左上側切歯・犬歯・第1小臼歯部唇側歯肉に軽度の炎症、圧痛が診られた。そこで、Vistamycin 1日1回 1g 筋注開始と同時に同上3歯の歯根病巣搔把。5日後、症状は消退した。

症例 8. , 42才, 女性, 慢性下顎歯槽骨炎。体温 36.3℃、右下顎臼歯部に残根があり、周囲に有痛性の発赤、腫脹が認められた。Vistamycin 1日1回 1g 3日間筋注にて症状の寛解をみ、抜歯を行ない良好な経過をとつた。

症例 9. , 22才, 男性, 急性下顎智歯周囲炎。体温 37.5℃、右下第3大臼歯周囲に急性炎症が認められた。Vistamycin 1日1回 1g 筋注5日間の連続投与で、解熱し局所症状の緩解をみたので、抜歯し経過は良好であつた。

例症 10. (図1) , 47才, 男性。約1年前に左下顎歯肉癌が某病院において発見され、放射線照射および 5FU 投与を受け軽快退院。潰瘍再発および左側頸部リンパ節腫脹を主訴として、当科を初診。抗癌剤ブレオマイシンを投与するも効なく、腫瘍切除、左下顎骨切除および左頸部廓清術が行なわれたが、術後セファロスポリンおよび AB-ペニシリン投与を17日間受けたが、おとがい部手術創から限局性排膿をみ、体温もほぼ常温より 38℃ に上昇した。これに対し、ピスタマイシン 1日1回 500mg を 10ml の生食に溶解し、5日間局洗したところ体温は平熱となり排膿停止、創の閉鎖をみた。なお、起因菌は検出されなかつた。

## 無効例：

症例 4. , 24才, 男性, 慢性有癭性下顎歯槽骨炎。右下顎第3大臼歯周囲に慢性炎症があり右下顎角部皮膚に瘻孔が認められた。Vistamycin 1日1回 0.5g 2日間の筋注にもかかわらず、炎症は同側耳下腺へ波及し急性化した。

症例 5. , 31才, 男性, 亜急性下顎骨々髓炎。これは両側下顎歯肉癌で放射線照射後に、下顎骨の骨髄炎を生じた症例であるが、Vistamycin 1日2回 0.5g 10日間の筋注にもかかわらず、その症状は増悪しさらに体温も 38.5℃ と上昇し急性化した。

症例 7. , 68才, 女性, 急性下顎骨々髓炎。この症例も下顎歯肉癌治療の目的で放射線照射を行なつ

た後、急性骨髄炎を生じたもので、Vistamycin 計 6g 投与したにもかかわらず、症状の軽快をみなかつた。

術後感染予防群については、6例中5例に有効であったので、とくに問題と考えられる無効の1例のみを述べると、次のとおりである。

**症例 16.** 30才、女性、左側下顎化骨性線維腫摘出術および腸骨移植。下顎骨腫瘍のため下顎骨切除後、腸骨による架橋骨移植を行なったのち Vistamycin 投与にもかかわらず術後性化膿性炎を起こしたものである。この症例には Vistamycin を 9 日間計 9g 筋注投与したが排膿は増加し増悪傾向を示したので抗生物質を変更投与した。

### III. 考 案

口腔領域感染症に対する抗生物質療法は、その耐性菌の出現とあわせて、広範囲細菌スペクトラムをもち、毒性の低い、新しい抗生剤の開発が絶えず望まれている。

われわれは、この度新しく開発された、*Streptomyces ribosidificus* によつて生産される水溶性塩基性の抗生物質、Vistamycin を口腔領域の感染症および術後感染予防のための症例群に使用しその治療成績を検討した。対象例数がなお少数ではあるが感染症群 10 例において有効 7 例、無効 3 例であつたが、この成績は既往の発表のそれとほぼ一致している。

われわれの投与量は平均 1 日当り 0.9g、投与総量は 2~13g であつた。投与期間は最短 2 日間から最長 13 日間であつた。下顎癌の頸部廓清術および下顎切除術を行なった後、おとがい部感染症の 1 例において局所投与を行ない良好な結果を得たが、これは対象に応じて試みられるべき方法と考えられる。他の研究機関における発表をみると VSM の投与量は 1 日 0.5~1.0g が圧倒的に多く、投与期間も 1 週間前後が多いが、これは本来ある種類の抗生物質療法の効果判定上、その有効なことも決定するに要する期間が 2~4 日であり、継続使用の場合も 7 日でいちおうの結果が得られることと対応するものと考えられる。投与後の悪心、嘔吐、皮膚発疹などの副作用のみられなかつたほか、投与前後の肝機能、腎機能、血液および尿検査の比較においても特記すべき副作用は認められなかつた。またアレルギー性変化、その他聴神経を含めて何らの神経障害も認められなかつた。本剤がカナマイシン、アミノデオキシカナマイシン系統のものとの関連をもつて開発されていることと関連し、この種の神経障害の問題について、秋吉らは<sup>7)</sup>、モルモットの実験からその聴器毒性は kanamycin に比較してはるかに軽く、発現頻度も低いとしており、加藤ら<sup>8)</sup>によれば肝毒性およびアレルギーについての動物実験でも Vistamycin は常

用量の 10 倍程度の投与量でほとんど影響はないと述べられている。腎毒性についても、中村<sup>9)</sup>は kanamycin にくらべ低いことを指摘している。

われわれは、感染症群全例に、起因菌の検出を試みたにもかかわらず、1 例として分離できなかつたが、本剤は、グラム陽性菌および陰性菌に対し有効であり、生体内で代謝されることなく尿中に排泄されるという<sup>4)5)</sup>。

なお、本研究の感染症群中、放射線照射に起因する、いわゆる放射線性骨髄炎においては、その全例(3 例)が無効であつた。これは放射線性骨髄炎が、放射線照射の物理的影響に加えて、抜歯などの外科的侵襲および感染により顎骨が骨壊死に陥っているため<sup>9)</sup>、病巣の深部へ薬剤が到達しにくいこと、あるいは局所の壊死骨の存在が消失効果を大きく妨げていることなどによると推定されるが、その詳細な機序はなお不明である<sup>10)</sup>。

術後感染予防群の 1 例において目的を達しなかつたが、これは下顎骨化骨性線維腫摘出後の即時自家腸骨移植術についての症例であり、その原発腫瘍の存在自体と感染症との関連が必ずしも否定できないものであつたが、その原因については、今後の検討を必要とするものと考えられる。

### IV. 結 語

新しい抗生物質 Vistamycin を口腔領域の感染症および術後感染予防症例の成人患者計 15 例に筋注投与し、感染症群 10 例中、有効 7 例、無効 3 例であり、術後感染予防群には 6 例中 5 例において目的を達した。全例を通じての総投与量は 1.0~13.0g、日数は 2~13 日であつたが特別な副作用は経験されなかつた。

本研究対象群中感染症群の 1 例に対し VSM を用いての局所洗浄によつて、効果が認められたが、かかる局所適用は必要に応じて試みられるべきものと考えられる。

本剤は、この系統の抗生物質の欠点とされる聴器毒性、腎毒性が少なく、大量投与・長期間投与も可能となる点が長所と考えられるが、その効力に関しては同系統で先に開発された kanamycin などとほぼ同様と思われたが、とくに本研究感染予防群の 1 例において、目的を達しなかつたことを考えあわせ、その適用には今後なお慎重な考慮を必要とするものと考えられる。

### 参 考 文 献

- 1) SF-733 (ビスタマイシン), 明治製菓株式会社, 1969.
- 2) SHOMURA, T., EZAKI, N. *et al.*: Studies on antibiotic SF-733, a new antibiotic. I. Taxonomy, isolation and characterization. *J. Antibiotics* 23: 155, 1970.

- 3) 塩田憲三ほか：化学療法の臨床効果判定基準。第14回日本化学療法学会シンポジウム, 2。Chemotherapy 14: 552, 1966.
- 4) ビスタマイシン検討会要約集(盛岡), 明治製菓株式会社学術部, 1970.
- 5) 第17回化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム要旨, 1970.
- 6) ビスタマイシン検討会要約集(大阪), 明治製菓株式会社学術部, 1970.
- 7) 秋吉正豊ら：Vistamycin の聴器毒性, 第17回化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム要旨, 1970.
- 8) 加藤康道：Vistamycin の肝毒性及びアレルギー, 第17回化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム要旨, 1970.
- 9) MEYER, I.: Osteoradionecrosis of the jaws, Practical Dental Monographs Series, The Year Book Publishers Inc., Chicago, 1958.
- 10) 茂木克俊ら：Aminodeoxykanamycin の口腔外科領域における臨床使用経験。Chemotherapy 17: 1875, 1969.

### CLINICAL EXPERIENCE WITH VISTAMYCIN IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

TADASHI UENO, MASATSUGU SHIMIZU, KATSUTOSHI MOTEGI and ETSUHIDE YAMAMOTO  
First Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University

A new antibiotic vistamycin (abbr. VSM) has been applied to the infectious diseases and the postoperative infection prophylaxis in the field of oral surgery, and the results were obtained as follows:

(1) VSM was administered principally intramuscularly for 2~13 days at a daily dose of 0.5~1 g to 10 cases of oral infection and 6 cases of postoperative infection prophylaxis. The results revealed remarkably effective in 3 cases, effective in 4 cases and ineffective in 3 cases in the former, while successful in 5 cases in the latter.

(2) No abnormality was observed in hepatic and renal functions, blood and urine findings, and auditory acuity finding after VSM administration.