

口腔—顎—顔面領域における Vistamycin の基礎的・臨床的研究

高井 宏・御子柴晴行・日向重之・村瀬正雄

東京女子医科大学口腔外科学教室

I. はじめに

Streptomyces ribosidificus の產生する amino 配糖体である Vistamycin (以下, VSM と略) は明治製薬 K.K. において研究開発された新しい抗生物質である。

本剤の特質は Spectrum が広く Gram 陽性および陰性菌に有効であること, amino 配糖体でありながら聽器毒性がきわめて少ないと, 高い血中濃度が得られることなどであり, もちろん一般毒性も少なく, 体内で代謝されずかつ催奇形性も認められていない。

われわれは本剤の口腔—顎—顔面領域における基礎的検討として同部から分離された病原性ブドウ球菌の本剤に対する感受性ならびに血中濃度を, 臨床的には各種急性感染症の治療, 汚染を予想される開放性顔面多発骨折および各種手術後の感染予防について検討を加え若干の知見を得たので報告する。

II. 基礎的検討

A) 抗菌力

昭和 45 年 6 月から 10 月までに東京女子医大口腔外科を訪れた急性口腔感染症患者から分離した病原性ブドウ球菌 16 株について検討を加えた。

図 1 VSM 血中濃度

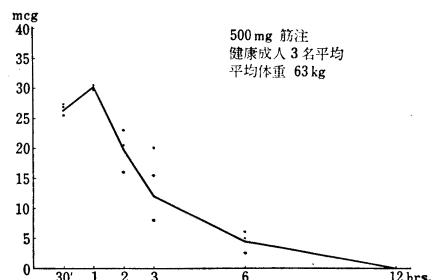


図 2 Vistamycin と他抗生物質の交叉耐性

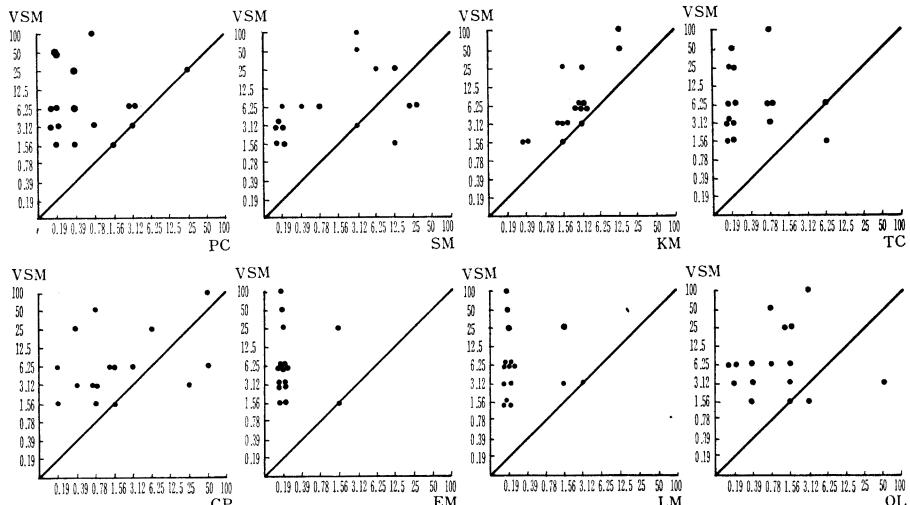


表 1 病原性ブドウ球菌に対する VSM の最小発育阻止濃度

0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	mcg/mol 100 以上	計
0	0	0	3	4	5	0	2	1	0	1	16 株
0	0	0	18.8	25	31.2	0	12.5	6.25	0	6.25	100%

表 2 急性口腔感染症群

番号	患者名	性	年 令	部 位	診 断 名	1日量	投与 日数	局 所 処 置	併用 剤	培 養	副 作 用	そ の 他	効 果
1	Y.F.	♀	46	4 3 2 1	急性感染性頸骨囊胞	1 g	5日	切開 TC cone	抗炎剤	—			+
2	T.S.	♂	25	右	急性化膿性歯性上頸洞炎	1	6		〃				+
3	I.N.	♀	55	3-7 部	慢性化膿性頸骨骨髓炎	1.5	7		〃				+
4	Y.M.	♂	28	4-8	急性頸骨骨膜炎	2	5	切開 TC cone	〃	+	軟便		+
5	T.Y.	♂	51	4+4	急性感染性頸骨囊胞	1	4	切開 LM cone	〃	+			+
6	Y.M.	♀	26	8-4	急性化膿性頸骨骨髓炎	2	5		〃	+	食欲不振		+
7	K.F.	♀	32	6-4	急性限局性骨炎	1	7		〃			Behcet 病	—
8	H.S.	♀	19	左頸部	結核性リンパ節炎	1	6		〃			最近急激に腫大	+
9	S.K.	♂	25	右下頸	急性感染性頸骨囊胞	1	5	切開	〃	—			+
10	M.K.	♀	47	3-8	急性化膿性頸骨骨髓炎	2	5	切開 LM cone	〃	+			+
11	J.K.	♂	43	3-7	急性頸骨骨膜炎	1	6		〃				+
12	F.O.	♀	50	右	急性化膿性歯性上頸洞炎	1.5	5		〃				+
13	K.H.	♀	34	左	急性化膿性上頸骨骨膜炎・眼窩蜂窩織炎	2	5	切開 TC cone	〃	+			+
14	K.S.	♀	42	右	急性化膿性下頸骨骨膜炎	1	6		〃				+
15	K.J.	♂	25	下頸	急性多発性歯肉膿瘍	1.5	5	切開・歯石除去	〃	—		外来1回投与	+
16	R.O.	♀	31	右	急性化膿性下頸骨骨膜炎	1.5	4		〃			外来1回投与	+
17	Y.H.	♀	21	8	急性化膿性智歯周囲炎	1	3		〃			外来1回投与	+
18	S.I.	♂	33	8	急性化膿性智歯周囲炎	1	5		〃			外来1回投与	+
19	H.T.	♀	52	2+1	急性感染性頸囊胞	1.5	5	切開 LM cone	〃	+			+
20	M.M.	♂	22	8	急性化膿性智歯周囲炎	1	3		〃			外来1回投与	+
21	T.S.	♀	19	8	急性化膿性智歯周囲炎	1	4		〃			外来1回投与	+
22	H.O.	♂	24	8	急性化膿性智歯周囲炎	1	7		〃			外来1回投与	+
23	T.K.	♀	38	4-7	急性化膿性頸骨骨膜炎	2	7	切開 LM cone	〃	—			+
24	A.M.	♀	18	8	急性智歯周囲炎	1	4		〃			外来1回投与	+

表 3 急性口腔感染症群

1)	急性頸骨骨膜炎	6 例
2)	急性感染頸骨囊胞	4
3)	急性頸骨骨髓炎	3
4)	急性歯性上頸洞炎	2
5)	急性智歯周囲炎	6
6)	急性限局性骨炎	1
7)	急性多発性歯肉膿瘍	1
8)	結核性頸部リンパ節炎	1
	計	24 例

方法は日本化学療法学会標準法にしたがい、Heart infusion agar を使用して寒天平板希釀法で行なつた。

結果は表 1 に示すとおり、3.13 mcg/ml に peak があり、6.25 mcg/ml 以下のものが 75%，また 50 mcg/ml 以上のものが 13% あつた。

また、同時に行なつた penicillin, streptomycin, kanamycin, tetracycline, chloramphenicol, erythromycin, leucomycin および oleandomycin の抗菌力との交叉をみると、図 1 に示すとおり、kanamycin および streptomycin との間に交叉耐性の傾向を認めた。

B) 血中濃度

健康成人男子 3 名に VSM 500 mg を 1 回筋肉注射したときの血中濃度を鳥居一川上の重層法により検討した。

その結果は、図 2 に示すとおり、30 分で 26, 1 時間で peak となり 30, 3 時間で 12, 6 時間で 4.8 mcg/ml となり、12 時間後には測定不能であつた。

以上の成績は他の抗生素と比較して著しく高い値であり最小発育阻止濃度と勘案して、充分な臨床効果が得られるものと推察された。

表4 開放性骨折術後感染予防群

番号	患者名	性	年令	部位	診断名または手術名	1日量	投与日数	局所処置	併用剤	培養	副作用	その他	効果
1	K.N.	♂	22	下顎	開放性下顎骨骨折	2	5	裂創縫合顎間固定	抗炎剤				+
2	T.A.	♂	25	下顎	下顎骨骨折口唇裂創	1	6	裂創縫合顎間固定	"				+
3	S.Y.	♂	13	顔面	上顎骨鼻骨骨折	1	6	鼻骨整復固定	"		食欲不振		+
4	T.I.	♀	53	8部	涙胞性歯嚢胞摘出術	1	4	1次縫合閉鎖	"				+
5	T.T.	♂	55	右顎部	転移癌リンパ節廓清術	1	4	持続吸引	"				+
6	M.H.	♀	20	下顎	外傷性嚢胞摘出術	1	4	1次縫合閉鎖	"				+
7	T.A.	♀	3	舌	舌小帯形成術	0.5	3						+
8	T.W.	♂	0.5	口唇	唇・顎・口茎裂の唇形成術	0.25	3						+
9	Y.F.	♀	46	右上顎	顎嚢胞摘出術	1	4	パックドオープン	抗炎剤				+
10	T.Y.	♂	51	4+4	顎嚢胞摘出術	1	4	1次縫合閉鎖	"				+
11	Y.K.	♀	18	下顎	下顎巨大症形成術	1	4	正中切除法顎間固定	"				+
12	T.S.	♂	25	右	上顎洞炎根本手術	1	4						+
13	F.O.	♀	50	右	上顎洞炎根本手術	1	4						+
14	S.K.	♂	25	下顎技	顎嚢胞摘出術	1	4	パックドオープン	"				+
15	H.S.	♀	19	左顎部	リンパ節廓清術	1	6	持続吸引	"	+		術後8日目 小膿瘍形成	±
16	T.T.	♂	31	顔面	上・下顎骨骨折	2	6	裂創縫合、 開放整復固定	"				+
17	Y.M.	♀	46	左	上顎洞炎根本手術	1	4						+
18	K.O.	♂	24	顔面	上顎骨・頬骨・鼻骨骨折	2	7	開放整復・裂創縫合	"				+

表5 開放性骨折、術後感染予防群

1)	開放性顎骨骨折	5例
2)	顎骨嚢胞摘出術	5
3)	上顎洞炎根本手術	3
4)	顎部リンパ節廓清術	2
5)	唇形成術	1
6)	その他の形成術	2
	計	18例

III. 臨床的検討

A) 投与対象

投与の対象となつた患者は昭和45年6月より8月までに東京女子医大口腔外科を訪れた患者で妊娠中でないものを選んだ。そのうち感染症治療の目的で投与された症例は19歳より55歳までの24例であり、表2、3に示すとおり、急性顎骨々膜炎、急性智歯周囲炎、急性感染性顎骨嚢胞、急性顎骨々髄炎、急性歯性上顎洞炎などである。

汚染が予想される開放性顔面骨折および手術後感染予防の目的で投与されたものは18例で6カ月より55歳までの患者である。またこれらの施行された手術は表4、5に示すとおり、骨折の開放整復固定術、顎骨嚢胞摘出術、上顎洞炎根本手術、顎部リンパ節廓清術などであ

る。

B) 使用法

投与法は筋肉内注射法により、1日朝夕2回または8時間ごとに3回に等分に分けて行なつた。また外来患者8例は1日に1回で全量を注射した。

使用量は1日1gから2gまでを症例により適宜加減して使用し、小児を除いた平均1日量は感染症治療群では1.31g、骨折および術後感染予防群では1.18gであり、平均投与日数は前者が5.16日、後者が4.56日であった。

C) 局所処置および併用剤

局所処置は特別な制限を設けず Routine に行なつている方法によつた。

すなわち膿瘍を形成したものは切開を加え、内部にDental coneを挿入した。また手術群中で皮弁の大きいものには持続吸引法を施行し、骨欠損のとくに大きいものには packed open 法を使用した。

併用剤はほとんど全例に非 steroid 性抗炎剤または酵素剤を使用した。

これはわれわれの教室で行なつた過去の抗生素の臨床成績が抗生素と併用しているのでそれらと効果を比較するためである。

D) 効果判定

感染症治療の目的で使用した症例は、腫脹、硬結、発赤、

疼痛、各種機能障害、体温、その他の検査などの所見を投与開始時、3日後、5日後に診査し、3日以内に主症

表6 急性口腔感染症群の治療効果

著効	有効	やや有効	無効	計
4例 (17%)	14例 (58%)	5例 (21%)	1例 (4%)	24例 (100%)

表7 開放性骨折、術後感染予防群の効果

有効	やや有効	無効	計
17例 (93%)	1例 (3%)	0	18例 (100%)

表8 VSM 投与前後の検査成績

状の著明な改善の認められたものを著効, 5日以内に主症状の著明な改善の認められたものを有効, 5日以内に症状の改善傾向の認められたものをやや有効, 5日以内に症状の改善傾向が認められないか, わずかなものを無効とした。

また、術後感染予防群では、その目的を達し良好な経過をたどつたものを有効、感染を来たし経過不良のものを無効、とした。

E) 成績

(i) 急性口腔感染症群の治療効果は表6に示すとおり、著効 17%，有効 58%，やや有効 21%，無効 4%で有効率は 75% であった。

これら症例のうち、第3例は4カ月前 3-7 部に歯

(急性口腔感染症群)

症例 No.	GOT (Sigma Frankel 法)		GPT (Sigma Frankel 法)		Alkali phosphatase (King- King 法)		BUN		赤 血 球 数		白 血 球 数		血色素量		ピリルビ ン総量		
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	
(急性口腔感染症群)																	
1	30	24	14	7	6	8										1.0	1.1
2	14	18	12	12			8	11	480 × 10 ⁴	450 × 10 ⁴	8,700	6,800	16.0	14.0	1.1	1.1	
3	32	30	7	9	5	7	14	13	405	410	8,900	8,500	13.4	13.4	0.7	0.7	
4									422	400	8,100	8,200	14.6	14.5			
5	10	15	7	10	7	7			460	478	8,800	5,800	15.0	16.4	0.8	0.8	
6	23	28	8	14	26	27	12	13	472	460	11,900	8,800	14.2	14.2	0.3	0.4	
8	9	9	7	8	4	7	13	12	389	405	6,600	6,400	12.4	12.4	0.4	0.4	
9									460	460	8,800	8,000	13.0	13.0			
10	13	22	8	8	4	7	11	9	475	440	13,000	8,000	14.5	14.0	0.6	0.7	
11							10	9	402	420	9,500	6,900	13.4	14.0			
12	11	12	6	12	8	7	8	9	419	363	8,100	5,700	13.1	12.2	0.5	0.6	
13	17	24	13	20	9	7	12	14	444	405	9,900	8,000	14.7	14.5	0.8	0.9	
14	23	25	7	5			9	11	460	450	8,200	8,000	15.0	15.0	1.0	1.0	
15	17	10	10	11	7	8			503	490	6,200	7,800	16.2	16.0			

(開放性骨折, 術後感染予防群)

性急性化膿性顎骨骨髓炎を生じ抜歯、切開排膿などにより一時急性炎は消退したが腐骨形成にしたがい最近再び急性炎症状を示した症例であり、VSM を 1.5 g ずつ 7 日間投与したが主症状の著明な改善は 5 日後になつても認められず、やや有効と判定された。

症例 7 は Behcet 病患者で、某医により 6+4 を抜歯されたがその部が dry socket 状に大きく骨面を露出した症例で VSM を投与したが各種症状はほとんど改善を示さなかつた。

症例 8 は 19 才女性で結核反応陽転は小学生のときのこと、約 5 カ月前より頸部リンパ節が炎症々状をともなわずにしだいに腫脹はじめたよし、最近急激に鶴卵大となり疼痛をともなうようになつたので来院した。そのときは中等度の炎症状をともない、浅頸リンパ節 3 個が腫瘍状となつて触知されたので本剤を投与したが 5 日後には急性炎症状は軽快したが腫瘍は不变であつたのでやや有効と判定された。またこの症例は術後予防群症例 15 と同一でありリンパ節廓清術を行ない、その結果、結核性リンパ節炎の確定診断を得た。

つぎに著効を示した症例には急性感染性顎骨囊胞 2 例、急性化膿性顎骨々齶炎 1 例、急性化膿性智歯周囲炎 1 例の計 4 例であつたが、そのうち 3 例は膿瘍切開を行なつた。

いずれも 3 日後には Dramatic に腫脹、発熱、疼痛など主症状が軽快した。

次に外来患者への使用例では 1 例が著効、2 例がやや有効、5 例が有効であり、1 回大量注射によつても症例によつては良好な成果が得られることを示した。ただ 1.5 g 注射時には注射部に軽度の疼痛が生ずる傾向があつた。

(ii) 開放性骨折、術後感染予防群の効果は表 7 に示すとおり、1 例のやや有効例を除いて他は全例とも良好な経過をたどり有効と判定され有効率は 93% であつた。

やや有効と判定されたのはすでに感染症治療群のところで記述した結核性リンパ節炎の症例であり、手術後の経過は良好であつたが、8 日後に手術創部に小膿瘍を形成した。なお同部よりの膿汁中より *Pseudomonas* が培養された。

F) 副作用

全例 42 例中、特記すべき副作用は認められず、わずかに軟便 1 例、食欲不振 2 例があつたが、いずれも本剤によるものとは断定できない。

次に、投与開始時と投与後の各種検査成績を比較すると、6 日間の範囲内では、GOT, GPT, Alkaliphosphatase, 赤血球数および血色素量は生理的変動範囲内で変化を認めず、白血球数は增多より正常化の傾向を認めた。

G) Aminodeoxykanamycin との比較

おなじ amino 配糖体に属する aminodeoxykanamycin (以下、AKM と略) の当教室における臨床成績と比較すると、AKM の場合は智歯周囲炎、顎骨骨膜炎などが主体で本シリーズより軽症例が多かつたにもかかわらず、有効率は VSM 75%, AKM 80% とほとんど同様の成績であつたことは興味深い。

IV. 結 論

われわれは VSM の口腔一顎一顔面領域の応用について検討し、次の結論を得た。

- i) 急性口腔感染症より新しく分離した病原性ブドウ球菌 16 株の VSM 感受性は 6.25 mcg/ml 以下のものが 75% であつた。
- ii) VSM と streptomycin および kanamycin との間に交叉耐性の傾向を認めた。
- iii) 500 mg 1 回筋注時の血中濃度は 1 時間後に 30 mcg/ml と peak を示し、6 時間後にも 4.8 mcg/ml の残留を認めた。
- iv) 急性感染症 24 例の治療効果は有効率 75% であつた。また開放性顔面多発骨折および各種手術後の感染予防に使用した 18 例では 93% が有効であつた。
- v) 特記すべき副作用は認めなかつた。

V. 文 献

- 1) TAKASHI SHIMOMURA *et al.* : Studies on antibiotic SF-733, a new antibiotic. I. Taxonomy, isolation and characterization. *J. Antibiotics* 23 (3): 155 ~161, 1970.

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON VISTAMYCIN IN THE ORO-MAXILLO-FACIAL FIELD

HIROSHI TAKAI, HARUYUKI MIKOSHIBA, SHIGEYUKI HINATA and MASAO MURASE

Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery, Tokyo Women's College

The application of Vistamycin (abbr. VSM) has been studied in the oro-maxillo-facial field, and the following results were obtained.

- 1) The VSM sensitivity was less than 6.25 mcg/ml in 75.0% of 16 strains of pathogenic *Staphylococcus* isolated freshly from the acute oral infection.
- 2) A cross-resistance tended to appear between VSM and streptomycin or kanamycin.
- 3) A peak of blood concentration was 30 mcg/ml 1 hour after an intramuscular injection of 500 mg VSM, and a residue was 4.8 mcg/ml 6 hours later.
- 4) An effective ratio of VSM was 75% among 24 cases of acute infection. The effectiveness was obtained in 93% among 18 cases to which VSM was administered for the open multiple fracture of face and for the prevention of various postoperative infections.
- 5) No noticeable side effect was observed with VSM.