

抗微生物剤の生体内動態にかんする研究

—Vistamycin について—

北本 治・深谷一太・友利玄一

東大医科研内科

(主任：北本 治教授)

I. ま え が き

Vistamycin (以下, VSM と略す) は *Streptomyces ribosidificus* nov. sp からえられた新抗生物質で, はじめ SF-733 物質と称せられた。その構造式は図 1 のとおり, 化学構造は O-β-D-ribofuranosyl-(1→5)-O-[α-2, 6-diamino-2, 6-dideoxy-D-glucopyranosyl-(1→4)]-2-deoxy-streptamine と定められ²⁾, アミノグルコシッド系抗生物質に属する。分子式は C₁₇H₃₄N₄O₁₀, 分子量 454, 水に極めてとけ易く, 毒性が低く, マウスに対して静注による LD₅₀ は 225 mg/kg とされ, 安定な物質である。このものはグラム陽性・陰性両菌に対して広く抗菌スペクトルを有しているが, 緑膿菌・真菌類に対しては抗菌力を示さない。筋肉内注射により高い血中濃度を示し, 尿中排泄率が大きい。また聴器に対する毒性が KM より低いという。私どもはこのものについて 2, 3 の基礎的臨床的検討を, 一部 KM, SM と比較しつつ施行したので, その成績を報告する。

II. 方法および成績

1. 各種細菌の VSM に対する感受性

化学療法学会標準法にて臨床分離菌株の感受性値を測定した成績は, 表 1 のとおりで, 緑膿菌は被検 6 株すべて MIC>100 mcg/ml, 大腸菌では 8 株中 7 株は 1.6~12.5 で, 1 株は >100, クレブシエラでは 6 株とも 3.1~12.5, エンテロバクターでは 4 株中 3 株は 6.3~12.5, 1 株は >100, 黄色ブドウ球菌では 0.8~50 にひろく分布した。なお 209P の MIC は 0.8 であった。

各菌種について VSM, KM, SM に対する感受性値の

比較を累積数で示したものが図 2 であるが, 大腸菌・クレブシエラにおいて VSM と KM では類似した線を描き, SM よりややすぐれていたが, 緑膿菌では逆に SM がややすぐれ, 黄色ブドウ球菌では 3 者ほぼ同様の成績であった。

個々の菌株についての成績の一部を表示すると, 表 2 のとおりで, 株数は少ないが VSM と KM との間には交叉耐性があるように, SM 耐性菌は一部が両者に交叉耐性を示すようであった。

2. 制菌殺菌作用

液体培地にて型のとおり MIC を測定して, 制菌的 MIC 値としたのち, 肉眼的に発育を認めない試験管から 1 白金耳を取り, 薬剤を含まない平板上に塗抹し, 翌日菌の発育の無かつた最小濃度を以て, 殺菌的 MIC 値とした。任意の 6 株について行なつた成績は表 3 のとおりで, 黄色ブドウ球菌の 1 株を除き, 制菌的 MIC 値と殺菌的 MIC 値の差は少なく, 殺菌的作用の強い抗生剤であると思われた。

3. 実験的感染症における効果

2 株の臨床分離黄色ブドウ球菌のブイヨン 1 夜培養液 0.2 ml を 1 群 5 匹のマウスに背部皮下接種し, 直ちに

表 1 各種細菌の Vistamycin (VSM) に対する感受性

MIC (mcg/ml) \ 菌属	<i>Pseudomonas</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Staph. aureus</i>	
>100	6	1		1		
100						
50					5	
25					4	
12.5		2	1	1	4	
6.3		3		2		
3.1		1	5			
1.6		1			1	
0.8					1 (209P)	
計	6	8	6	4	15	39

図 1 Vistamycin の構造式

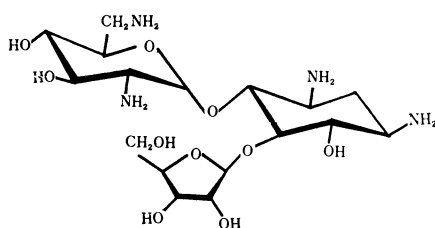
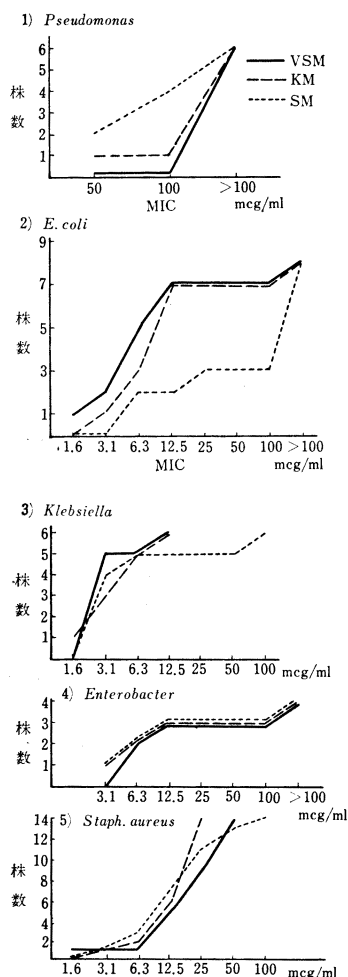


図2 Vistamycin, Kanamycin, Streptomycin に対する感受性値の比較 (累積数で示す)



VSM, KM, SM をそれぞれ 20 mg/kg 1 回筋注し, 48 時間後屠殺して接種部における膿瘍の大きさを計測し, 評点を与え平均値をだして, 膿瘍形成阻止効果を比較した。その成績は表4のとおりで, 評点の小さいほど膿瘍の大きさが小さく, 従がつて抗生剤の有効性を示すものとする, 2 株とも KM, VSM, SM 注射群の順で効果が良好であった。使用菌の各抗生剤に対する MIC 値を下段に示す。

4. 標準曲線の作製

鳥居・川上の重層法により, VSM を pH 7.4 の M/15 磷酸緩衝液にて希釈し, 試験菌として黄色ブドウ球菌 209P と枯草菌 PCI-219 を用いた場合を比較した。図3のとおり, PCI-219 を用いる場合のほうが感受性が

表2 各菌株の MIC 値の比較 (mcg/ml)

菌 株	VSM	KM	SM
<i>E. coli</i> 1	3.1	12.5	>100
2	6.3	12.5	>100
3	12.5	12.5	>100
4	>100	>100	>100
<i>Klebsiella</i> 1	3.1	3.1	100
<i>Enterobacter</i> 1	>110	>100	>100
<i>Staph. aureus</i> 1	50	25	100

表3 Vistamycin の制菌殺菌作用
S: 制菌的, C: 殺菌的

菌 株	濃 度 発 育	mcg/ml					
		100	50	25	12.5	6.3	3.1
<i>E. coli</i> 1	S.	—	—	—	+	→	
	C.	—	—	+			
<i>E. coli</i> 2	S.	—	—	—	+	→	
	C.	—	—	+			
<i>Klebsiella</i>	S.	—	—	—	+	→	
	C.	—	—	—			
<i>Erterobacter</i>	S.	—	—	—	+	→	
	C.	—	—	—			
<i>Staph. aureus</i> 1	S.	—	—	—	—	—	+
	C.	—	+	+	+	+	
<i>Staph. aureus</i> 2	S.	—	+	→			
	C.	—					

表4 黄色ブドウ球菌マウス皮下感染における膿瘍形成阻止効果, Vistamycin と KM, SM との比較

		膿瘍評点 (5 匹平均)	
		<i>Staph. aureus</i> No. 1 株	No. 2 株
Vistamycin 20 mg/kg 筋注		2.2	2.0
KM		2.1	1.9
SM		2.5	2.1
対照		2.6	2.2
MIC	VSM	12.5	25
(mcg/ml)	KM	12.5	12.5
	SM	12.5	25

図3 Vistamycin 標準曲線・重層法・緩衝液希釈

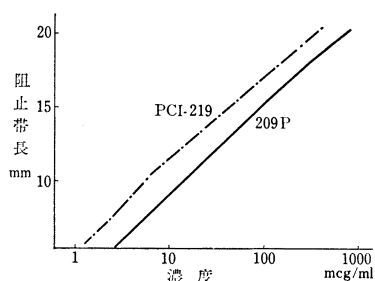


図4 血清希釈による Vistamycin 標準曲線の相違

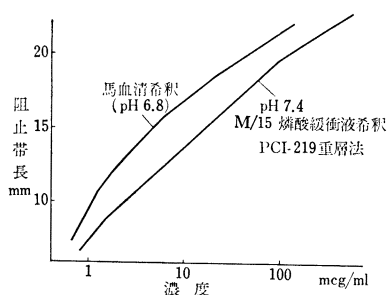
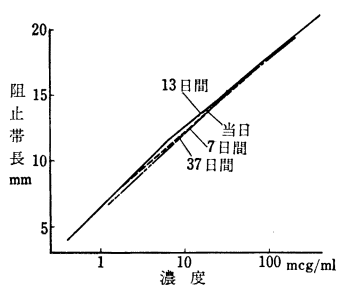


図5 種々な期間氷室に保存した Vistamycin 希釈による標準曲線の作製 (PCI-重層法)



すぐれ、阻止帯が長かつたので、以後の測定はすべてこのものを試験菌とし、磷酸緩衝液希釈にて標準曲線を作製した。馬血清（使用時 pH 6.8）をもつて薬剤を希釈したときの標準曲線は、図4のとおり、磷酸緩衝液希釈のそれより長くあらわれた。また種々な期間氷室に保存した VSM を磷酸緩衝液で希釈して標準曲線を作製したところ、図5のとおり、当日作製のもの、37日間保存したものとの間にほとんど差をみとめず、力価の低下はほとんどないものと思われた。

5. 赤血球吸着

型のとおり、めん羊赤血球を用い、VSM の吸着性を検討した。3段階の VSM 濃度下での遠沈後の上清中濃度を表5に示す。吸着率の平均は -1.17 となり、ほとんど全く吸着はみられなかった。

6. 血清蛋白結合

馬血清を用い、セロファン囊 48 時間透析による血清

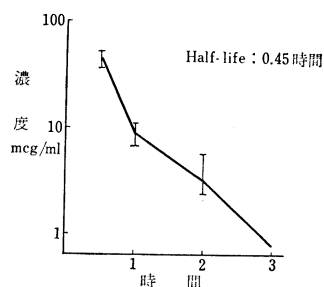
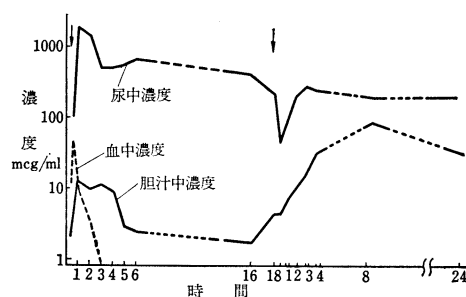
表5 Vistamycin の赤血球吸着
遠沈後上清中濃度で示す

Ht (%)	0	12	23	35	46
実験					
1	13 mcg/ml	23	22	29	32
2	4.4	4.0	7.8	7.5	13.5
3	3.0	4.3	4.4	6.0	11.5

吸着率平均： -1.17

表6 Vistamycin の透析法による血清蛋白結合

実験	外液中濃度		結合率
	対緩衝液	対馬血清	
1	38 mcg/ml	20 mcg/ml	48%
2	22.5	7.8	65
3	12.5	4.0	68
平均			60%

図6 Vistamycin の家兎血中濃度
(20 mg/kg 筋注)図7 Vistamycin の家兎胆汁中・尿中濃度 I
(20 mg/kg 筋注)

蛋白結合率は、表6のとおり、60% となり、中等度の結合率がえられた。

7. 体液中濃度

VSM を家兎に 20 mg/kg 筋注したときの3羽平均の血中濃度は図6のとおりで、ピーク値は30分後にあり

図8 Vistamycin の家兎胆汁中・尿中濃度Ⅱ
(20 mg/kg 筋注)

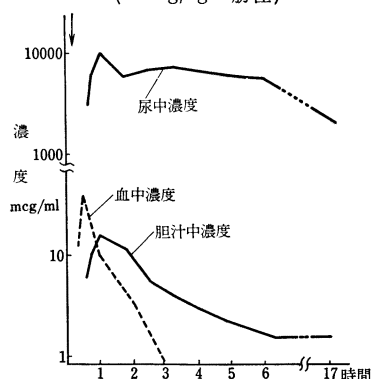
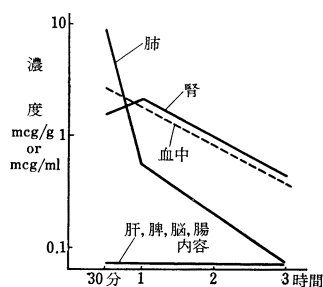


図9 Vistamycin の臓器内濃度
(マウス: 40 mg/kg 筋注)



50 mcg/ml を示した。Half life は 0.45 時間と短かった。

同じく家兎 No. 1 に麻酔下に 20 mg/kg 筋注したときの胆汁中・尿中濃度を測定し、18 時間後に再び同量を筋注して測定を継続した。その成績は図 7 のとおりで、胆汁中濃度は最初の注射後は血中濃度の 5 分の 1 程度であったが、第 2 回目には上昇した。尿中濃度は血中濃度をはるかに越え、ピーク値はその 20 倍ないしそれ以上に達した。第 2 回目の注射後には胆汁中濃度と逆にピーク値は第 1 回目注射時に比しかなり低値であった。

家兎 No. 2 に対し、同様にして同量を注射して観察したが、ほとんど全く同じような胆汁中・尿中濃度の推移を示した(図 8)。

8. 臓器内濃度

VSM をマウスに 40 mg/kg 筋注後、1 群 3 匹づつとして各臓器内 VSM 濃度の測定を型のとおり施行した。ピーク値は 30 分後肺にあり、1 時間以後は腎にみられた。この 2 臓器以外の肝・脾・脳および腸内容からは検出不能であった(図 9)。

マウス臓器ホモジネートと VSM の一定濃度含有磷酸緩衝液を 1:4 のわりに混合してのち室温に約 1 時間放置後、1 つは沸騰水浴中に 1 分間入れて除蛋白を行なつ

表7 マウス臓器ホモジネートによる Vistamycin 力価の減少 (40 mcg/ml 溶液にて 5 倍希釈)

臓器	残存率	
	煮沸除蛋白	非煮沸
肝	<1%	<1%
脾	<1	<1
腎	6	14
肺	39	41
脳	2	19
腸内容	4	14
血清	158	94

図 10 H.H. 30 yrs. ♀ Pyelitis acuta

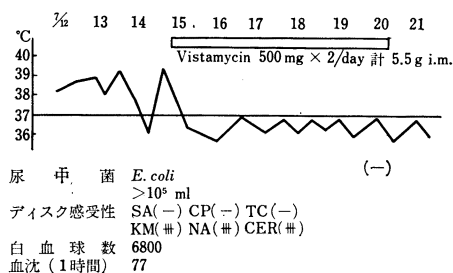
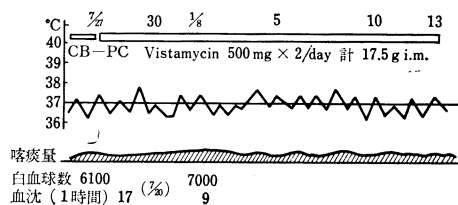


図 11 H.Y. 75 yrs. ♂ Chronic bronchitis



てのち、他の 1 つはそのまま遠沈し、上清中の VSM 濃度を測定した。表 7 のとおり残存率で示すと、2 つの方法の間にいくぶんの相違をみとめたが、一般に力価の減少が著しく、とくに肝・脾では検出不能となった。

附. 臨床経験

1. H.H. 例 急性腎盂炎

図 10 のとおり、原因菌として *Escherichia coli* を $>10^8$ /ml に尿中より検出した。この例に VSM 1 日 500 mg 2 回筋注し、5.5 日間施行した。速かに下熱し、終了後には中間尿培養陰性となり、有効と判定された。

2. H.Y. 例 慢性気管支炎

咳嗽・喀痰が長年持続している例であるが、喀痰を嚥下してしまうため検査不能であった。VSM 1 日 500 mg

2 回 17.5 日間筋注を続行したが、とくに変わりなく、他抗生剤使用の頃と同様の症状と思われた (図 11)。

上記 2 例も、とくに副作用はみられなかった。

III. 考 察

VSM は KM と構造上もつとも類似していることから、KM と交叉耐性がかんりの頻度でみとめられることは仕方ないところであろう。ただこの交叉がどの程度までであるか、全く完全であるのかなどについては、なお各菌属について株数を増して検討しなければならないであろう。

VSM は腎毒性はともかく、聴器毒性においては KM より少いことが知られており、第 17 回日本化学療法学会東日本支部総会のシンポジウムにおいても確認されたから、この点において KM に優る長所を見出すことができよう。

著者の行なつた種々の実験的検討においても、だいたい KM と態度をともにする成績がえられることが多く、とくに強調して述べる必要があると思われる成績はないようであつた。家兎の No. 1 胆汁・尿中濃度測定の実験において、第 2 回目の VSM 筋注後には、尿中濃度の上昇がやや少く、胆汁中濃度はかなり高値に達し、第 1 回目とかなり異なつたパターンを呈したことは、なお検討を要するが、動物の状態が次第に不良となり、排泄される胆汁・尿量とも減少してきたことと関係があるのかもしれない。なお図 7 および 8 には非麻酔下で測定した血中濃度を記入したが、この動物における血中濃度の推移はかなり異なつていことが充分考えられ、従がつて胆汁・尿中濃度の推移も正常時における動きを正しく反映しているかどうかは疑わしい。

VSM は胆汁中への排泄が比較的少い点も KM と同様であり、胆道感染に対して第 1 選択となり難いと思われる。臓器内濃度測定において肝濃度が検出されなかつたこともこれを裏付けるものであろう。ただ VSM は肝ホモジネートとの混合により、著しく力価を減じ、測定不能の極にまで達したことから、著者の方法では肝への移行が実際には起つていても測定しえないこととなつたのかも知れない。さらに大量を投与すれば検出可能の数値となることも考えられよう。いつぼう、尿中濃度は高く、腎濃度も比較的高値を示したから、尿路感染症には症例によつて第 1 選択たりうる資格を有すると考えられる。肺感染症に対しても肺内濃度の比較的高いことから

有用であらう。

IV. 結 論

新抗生物質 Vistamycin について 2, 3 の基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次の成績をえた。

1. 各種臨床分離菌株の VSM に対する感受性値を測定し、KM, SM と比較したところ、ほぼ KM と同等の成績を収めた。KM との間には交叉耐性が存在するものと思われた。SM 耐性菌の中には VSM に感受性を示すものがかんりみとめられた。
 2. 作用様式は主として殺菌的と考えられた。
 3. マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染における膿瘍形成阻止効果において、VSM は KM と SM の中間の成績を示した。
 4. 濃度測定用標準曲線は、PCI-219 を用いる重層法によつて作製した。
 5. 赤血球吸着はほとんど認められず、血清蛋白結合率はセロファン嚢透析法で 60% とされた。
 6. VSM 20 mg/kg を家兎に筋注したときの血中濃度のピークは 30 分後にあり 50 mcg/ml を示した。
 7. VSM 20 mg/kg 筋注時の胆汁中濃度のピーク値は血中濃度の 5 分の 1 程度で、尿中濃度のそれは 20 倍ないしそれ以上に達した。
 8. マウスに 40 mg/kg 筋注したときの臓器濃度は 30 分後は肺に高く、1 時間以後は腎に高かつた。肝・脾・脳からは検出不能であつた。
 9. マウス臓器ホモジネートと VSM 溶液との混合により、一般に各臓器において力価は減少し、とくに肝・脾ホモジネートとの混合においては測定不能となつた。
- 本論文の要は第 17 回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウムにおいてそれぞれの項目をとりまとめ代表者により発表された。

文 献

1. SHOMURA, T., N. EZAKI, T. TSURUOKA, T. NIWA, E. AKITA & T. NIIDA: Studies on a new antibiotic SF-733. I. Taxonomy, isolation and characterization. J. Antibiotics 23 (3): 155~161, 1970.
2. AKITA, E., T. TSURUOKA, N. EZAKI & T. NIIDA: Studies on a new antibiotic SF-733. II. Chemical structure of antibiotic SF-733. J. Antibiotics 23 (4): 173~183, 1970.

PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENT WITH SPECIAL REFERENCE TO VISTAMYCIN

OSAMU KITAMOTO, KAZUFUTO FUKAYA and GEN-ICHI TOMORI

The Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

(Director: Prof. O. KITAMOTO)

On a new antibiotic Vistamycin (abbreviated as VSM), several laboratory and clinical studies were performed, and the following results were obtained.

1. The susceptibilities of various clinical isolates to VSM were measured in comparison with kanamycin (KM) and streptomycin (SM), and those of VSM were almost equal to those of KM. There seemed to exist a cross resistance between VSM and KM in many instances, however, SM-resistant strains were mostly sensitive to VSM.

2. The mode of action of VSM was considered to be principally bactericidal.

3. In the inhibitory effect against abscess formation following a subcutaneous infection of *Staphylococcus aureus* in mice, VSM seemed to be next to KM, exceeding SM.

4. The standard curve of VSM for bioassay was represented by the vertical method using *Bacillus subtilis* PCI 219 as the test organism.

5. No adsorption to red blood corpuscle was observed with VSM. The serum protein binding rate using cellophane bag dialysis was at a moderate grade of 60%.

6. The peak level following an intramuscular injection of VSM at the dose of 20 mg/kg to rabbits reached 50 mcg/ml after 30 minutes.

7. The bile level in the same experiment was about one-fifth of that of serum peak, the urine level being as much as 20 times or more than serum level.

8. The organ level was determined following an intramuscular injection to mice at the dose of 40 mg/kg, and the peak was recorded in the lung 30 minutes after the infection and in the kidney 1 hour and thereafter, whereas any level was not detected in the liver, spleen and brain.

9. By mixing organ homogenates of mice with VSM solution of known concentration, the activity of VSM was markedly reduced, especially in the cases of liver and spleen, showing an unmeasurable low value.