

Vistamycin の基礎的ならびに臨床的研究

五味二郎・青柳昭雄・鳥飼勝隆・山田幸寛・藤野忠彦

慶応義塾大学医学部内科

満野嘉造

伊豆日赤病院内科

Vistamycin (VSM) は *Streptomyces ribosidificus* から抽出されたアミノ配糖体系の新しい抗生剤である。これは諸種のグラム陽性および陰性菌の発育を阻止することがすでに知られている。しかしながら本剤を臨床的に使用するにあたって、抗菌力や生体内代謝などの諸性状がアミノ配糖体系に属する他の抗生剤とくらべてどうであるかは、十分に検討されなければならない問題点である。

そこで今回、VSM について、同じアミノ配糖体系抗生剤の1つである kanamycin (KM) と対比しながら、基礎的および臨床的立場から検討を加えたので、その知見を報告する。

実験方法

i) 試験管内抗菌力の測定

日本化学療法学会標準法にもとずいた寒天平板希釈法で、培地は Heart infusion agar (Difco 製) を用いて行なつた。被検菌は各種臨床材料より分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌(ブ菌) 67 株、大腸菌 10 株、肺炎桿菌 10 株である。

ii) 血清蛋白結合率の測定法

平衡透析法で行なつた¹⁾。すなわち、被検薬剤を馬血清(椎橋製)中に最終濃度 50 mcg/ml となるように溶解し、それをセロファン膜 (Visking tube) を透して 1/15 M pH 7.4 のりん酸 Buffer で 4°C、72 時間透析した。透析後のうち、外液中の薬剤濃度は、鳥居・川上の重層法によつて測定した。

結合率の計算は下記のとおりである。

$$\text{結合率} = \frac{(a-b) \times u}{(a \times u) + (b \times V)} \times 100$$

a : 内液中薬剤濃度 (mcg/ml)

b : 外液中薬剤濃度 (mcg/ml)

u : 内液量 (ml)

V : 外液量 (ml)

iii) 血中薬剤濃度の測定法

鳥居・川上の重層法で PCI-219 株を用いて測定した。検体を重層してから 1 夜 4°C に静置して薬剤を十分に滲透させた後、37°C に 8 時間培養して菌発育阻止帯を測

定した。なお、標準曲線は馬血清 (pH 8.0) で希釈して作製した。

成績

i) 試験管内抗菌力

まず、ブ菌についてみると(図1)、VSM に対する感受性の分布は 0.8 mcg/ml の MIC を有する株が 1 株、1.6 mcg/ml が 17 株、3.2 mcg/ml が 30 株、6.25 mcg/ml が 2 株、25 mcg/ml が 1 株、さらに 100 mcg/ml 以上の高度耐性株が 16 株であつた。

つまり、0.8~6.25 mcg/ml の比較的感受性のある 50 株と 25 mcg/ml の 1 株、100 mcg/ml 以上の高度耐性株 16 株とに大別された。

これら菌株で VSM と KM の抗菌力を比較してみたところ、一般に同等かあるいは KM のほうが 2~4 倍優れた抗菌力を示す株が多かつた。しかし、1 株は VSM に対して 25 mcg/ml の MIC で、KM には 0.8 mcg/ml であり、2 株は VSM に 100 mcg/ml 以上で、KM には 25 mcg/ml であつた。

大腸菌(図2)では VSM に対して 3.2~12.5 mcg/ml の MIC を有する 8 株と 100 mcg/ml 以上の 2 株とに大別された。このうち VSM に対して比較的感受性のある 8 株では 1 株が KM に 8 倍、5 株が 4 倍優れた感受

図1 試験管内抗菌力
(Coagulase 陽性ブ菌 67 株)

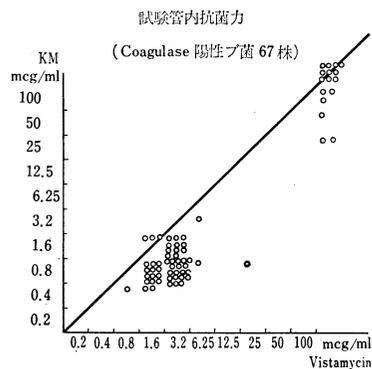


図2 試験管内抗菌力

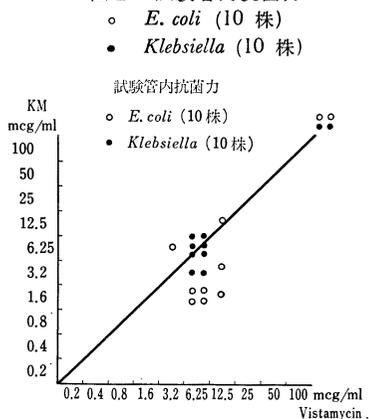


表1 血清蛋白との結合率

	血清	薬 剤	結 合 率		
			(1)	(2)	(3)
Kanamycin	ウマ	50 mcg/ml	11.8%	4.4%	10.1%
Vistamycin	ウマ	50 mcg/ml	33.8%	29.0%	25.7%

平衡透析法

透析時間 72 時間

性を示していたが、VSM に 100 mcg/ml 以上の 2 株は KM にも同様 100 mcg/ml 以上の高度耐性を示していた。

次に肺炎桿菌 (図2) でも同様に 6.25 mcg/ml の比較的感受性の株 8 株と、100 mcg/ml 以上の高度耐性株 2 株とに分かれた。VSM と KM との抗菌力を比較してみると、ほぼ同等の抗菌力であったが、2 株では KM が 2 倍優れた抗菌力を示した。

以上の成績を総括すると、3 菌群ともに VSM に対して比較的感受性のある株と、高度耐性の株とに大別されたが、KM との感受性の比較では KM のほうがやや優れた感受性を示していた。

ii) 血清蛋白との結合率

VSM, KM 両者の血清蛋白結合率を比較してみた。3 回の実験成績では (表1), KM の結合率は 11.8%, 4.4%, 10.1% で、平均値は 8.8% であったが、VSM の結合率はそれぞれ 33.8%, 29.0%, 25.7% で、平均すると 29.5% となり、VSM は KM より強い結合率をもつことがわかった。

iii) 血中濃度

VSM と KM の 1g 筋注後の血中濃度の推移を検討した (表2)。被検者は成人男子の肺結核患者 3 名で、各人に 3 日の間隔をあけて、VSM, KM をそれぞれ 1g 筋

表2 血中濃度

症 例	投与薬剤	30 分 mcg/ml	1 時間 mcg/ml	2 時間 mcg/ml	6 時間 mcg/ml
65才 ♂ 体重 51.5kg	KM	30	34	28	8.4
	Vistamycin	18	24	15	7.4
72才 ♂ 体重 44.5kg	KM	54	54	19	8.0
	Vistamycin	30	32	12	7.4
72才 ♂ 体重 51.0kg	KM	16	16	18	9.8
	Vistamycin	12	13	14	10.0
平 均	KM	33.3	34.6	21.7	8.7
	Vistamycin	20.0	23.0	13.7	8.2

肺結核患者 KM, Vistamycin いずれも 1g 筋注
標準曲線は馬血清により作製 PCI 219 株を用いる重
層法

馬血清溶液の pH : 8.0

分離被検血清の pH : 8.2

注し、投与後 6 時間まで経過をおつた。

その結果、血中濃度は表2に示すとおりで、各人により多少の個人差がみられたが、3者を平均すると VSM は 30 分後に 20.0 mcg/ml, 1 時間後 23.0 mcg/ml, 2 時間後 13.7 mcg/ml, 6 時間後 8.2 mcg/ml であった。他方、KM は 30 分後 33.3 mcg/ml, 1 時間後 34.6 mcg/ml, 2 時間後 21.7 mcg/ml で、6 時間後には 8.7 mcg/ml となった。すなわち、両者とも注射後 1 時間で最高血中濃度に達したが、KM のほうが 34.6 mcg/ml と高値を示した。その後両者とも漸減し、6 時間後にはほぼ同等の値にまで下降した。

今回の血中濃度の測定では、標準検定曲線は薬剤を馬血清 (pH 8.0) で希釈したものを用いたが、血清で希釈するか、Buffer で希釈するかによつて阻止帯の長さには差が出てくることはすでに知られている。そこで馬血清 (pH 8.0) とりん酸 Buffer (pH 7.1) とによる阻止帯の差を両薬剤で検討してみた。その結果、両薬剤とも馬血清を用いた場合に阻止帯は長くなることがわかった (図3, 4)。

iv) 臨床成績

最後に VSM を実際の臨床例に投与してその効果を検討した (表3)。

症例は大腸菌による腎盂炎 2 例、黄色ブ菌による肺炎 1 例と、気管支拡張症と気管支炎の合併例 1 例の合計 4 例である。投与方法は 1 日 1g (0.5g づつ朝夕 2 回) 筋注し、6 日~12 日間投与を継続した。

腎盂炎の 1 例 (61 才, 女) は 38.7°C の発熱が投与開始後 4 日目で平熱にまで下降し、やがて末梢血の白血球増多も軽減、尿中の蛋白量、白血球数も減少してきて、

図3 Kanamycin 標準曲線
(PCI 219 株 重層法)

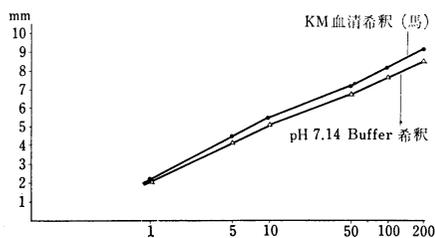


図4 Vistamycin 標準曲線
(PCI 219 株 重層法)

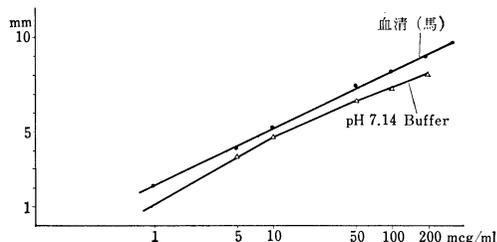


表3 臨床成績

	病名	起 因 菌	投 与 量	投 与 日 数	判 定	副 作 用
61 ♀	腎 盂 炎	<i>E. coli</i>	1 日 1 g 分 2	12日	有 効	なし
22 ♀	肺 炎	<i>Staph. aureus</i>	1 日 1 g 分 2	6日	有 効	なし
33 ♀	腎 盂 炎	<i>E. coli</i>	1 日 1 g 分 2	7日	無 効	なし
58 ♂	気管支拡張症	<i>Neisseria</i> <i>α-hemolyt.</i>	1 日 2 g 分 2	7日	有 効	なし

有効と考えられた。しかし、他の腎盂炎の1例(33才女)ではVSMを6日間投与したが、39℃台の発熱が続き、末梢血白血球数 29,000/mm³、尿中から大腸菌が多数培養され、他剤に変更せざるをえなかつた。なお、この症例から分離された大腸菌に対しては耐性であった。次に黄色ブドウ球菌による肺炎例(22才女)では胸部レントゲンでの異常陰影が本剤投与により縮小し、また、気管支拡張症例(58才男)も発熱がなくなり、咳嗽、喀痰も減少して来て、臨床上有効であったと考えられた。

副作用は1例で、注射部位の激しい疼痛がみられたが、その他に聴力障害、その他明らかなものはみられなかつた。

考 接

今回、私たちが検索したブ菌、大腸菌、肺炎桿菌群ではVSMとKMの間に交叉耐性が認められたが、両薬剤の抗菌力を比較してみると、同等か、あるいはKMの抗菌力がVSMより1~2段階優れている場合が多かつた。この傾向は他の諸研究機関における成績²⁾とも一致していた。私達が検索しえなかつた赤痢菌、サルモネラ菌、ヘモフィルス菌などのグラム陰性桿菌や、溶連菌などでもKMの抗菌力がやや優れているという報告³⁾がみられる。したがって、試験管内抗菌力

の点からのみいえば、一般にはKMのほうが優れた抗生剤といえよう。

同一症例でVSMとKMとの血中濃度を比較した報告は少いが、私達の成績ではVSMはKMにくらべてやや低い血中濃度をしめした。また、血中濃度を測定するときに、標準薬剤を何で希釈して標準検定曲線を作製したかが、その成績にかなり影響を及ぼす。私達はpH 7.1のりん酸Bufferと馬血清(pH 8.0)とで希釈した場合を比較した。その結果、馬血清で希釈した場合に阻止帯が大きくなつた。これはVSM、KMともにアルカリ側のpH下で抗菌力がつよくなるためと考えられた。このように血中濃度の測定にあつてはpHや希釈液の如何などの諸条件を一定にする必要がある。

VSMの副作用についてみると、腎毒性に関しては未だ議論のあるところ⁴⁾である。しかし聴器毒性に関しては一般にKMに比して毒性が弱いといわれている⁵⁾。私達の4例での経験でも明らかな副作用は認められていない。このように副作用の少い点からいえばKMのかわりに本剤を臨床的に用いえる例もあろう。しかし血中濃度が低いので、投与量については今後の検討が必要と思われる。

結 語

1) ブ菌、大腸菌、肺炎桿菌について試験管内抗菌力

を検討した結果、VSM は一般に KM に比して同等か、あるいは 2~4 倍高い MIC を示した。

2) 血清蛋白結合率は、50 mcg/ml の濃度で、平衡透析法によつて測定し、VSM は 29.5%、KM は 8.8% であつた。

3) 血中濃度は 1 g 筋注して、VSM、KM ともに 1 時間後に、それぞれ 20.0 mcg/ml、34.6 mcg/ml の最高値に達した。

4) 腎盂腎炎 2 例、肺炎 1 例、気管支拡張症 1 例に VSM を投与したところ、腎盂炎 1 例をのぞく他の 3 例で有効であつた。明らかな副作用はなかつた。

文 献

- 1) 五味二郎、青柳昭雄、小穴正治、山田幸寛：化学療法 of 現状と将来。化学の領域 増刊 91 号、143~159。昭 45。
- 2) 小酒井望他：第 17 回日本化学療法学会東日本支部総会報告。(昭 45)
- 3) 小酒井望他：Vistamycin 検討会。昭 45。
- 4) 三辺武右衛門他：Vistamycin 検討会。昭 45。
- 5) 秋吉正豊他：第 17 回日本化学療法学会東日本支部総会報告。昭 45。

CLINICAL AND LABORATORY STUDY ON VISTAMYCIN

JIRO GOMI, TERUO AOYAGI, KATSUTAKA TORIKAI, YOSHIHIRO YAMADA and

TADAHIKO FUJINO

Department of Medicine, Medical School of Keio University

YOSHIZO MITSUNO

Izu Red Cross Hospital

The minimum inhibitory concentration (MIC) of Vistamycin (VSM) against *Staphylococcus aureus* was 0.8~6.25 mcg/ml in 50 strains, 25 mcg/ml in 1 strain, and 100 mcg/ml or higher in the remaining 16 strains. The MIC against *E. coli* was 3.2~12.5 mcg/ml in 8 strains, and 100 mcg/ml or higher in 2 strains. The MIC against *Klebsiella* was 6.25 mcg/ml in 8 strains, and 100 mcg/ml or higher in the remaining 2 strains. When the MIC of VSM was compared with that of kanamycin (KM), the former was generally equal or slightly higher than the latter.

The protein binding rate of VSM was determined using the equilibrium dialysis method, and it was found that 29.5% of VSM was bound to horse serum.

The blood concentration following an intramuscular injection of 1 g of VSM was determined in 3 adults. The maximum concentration of 23.0 mcg/ml was obtained 1 hour after the injection. The concentration of VSM was lower than that of KM, of which the determination was made in the same persons.

Two cases of pyelonephritis due to *Escherichia coli*, 1 case of pneumonia and 1 case of bronchiectasis were treated with VSM at the dose of 1g per day. As the result, VSM was effective in 3 cases, but 1 case of pyelonephritis did not respond to the treatment. No side effect was observed throughout the therapy.