

Vistamycin の臨床治験

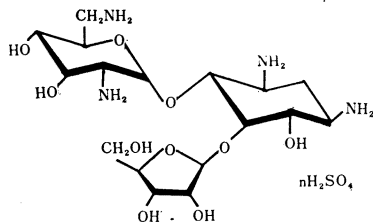
渡辺一功・藤井徹也・宮崎忠博・佐川圭助

順天堂大学内科

1. 緒 言

Vistamycin (以下, VSM と略す) は新たに明治製菓(株)中央研究所にて *Streptomyces ribosidificus* より分離開発された新しい構造をもつアミノ配糖体抗生物質の1つであり, 構造式は下記のとおりである。

O-β-D-ribofuranosyl-(1→5)-O-[α-2,6-diamino-2,6-dideoxy-D-glucopyranosyl-(1-4)]-2-deoxystreptamine



これに類似の構造をもつた抗生物質は, すでに広く臨床に應用されており, streptomycin, kanamycin, aminodeoxykanamycin, gentamicin, paromomycin, furadiomycin がある。

今回我々は9例に VSM の臨床治験をする機会をえたので報告する。

2. 投 与 対 象

投与対象は主に順天堂大学医学部附属医院呼吸器内科および関連病院の入院患者であり, 対象とした9例は呼吸器感染症7例, 敗血症1例, 腎盂炎1例であり, 男子4症例, 女子5症例である。

3. 投 与 方 法

本剤は1バイアルに 500 mg を含有するため原則として1日2回, 朝夕に1回 500 mg を生理食塩水に溶解し筋肉内注射にて投与した。

臨床効果判定には自覚症状, 検査成績の改善をもって判定基準とした。

4. 臨 床 成 績

呼吸器感染症7例, および腎盂炎1例の症例は全例に著効ないしは有効の結果を得たが, 敗血症の症例は投与前の問題も考えなくてはならないが無効であった。

これ等の9症例を一括して表に示したのが表1である(表1)。

第1例 60才男 慢性気管支炎

主訴: 発熱, 呼吸困難, 咳嗽。

元来運動等に軽度の呼吸困難があり, 入院前1週間咳嗽, 喀痰が増加。同時に発熱があり, 入院時胸部全面に乾性ラ音を聴取, clubbing finger 著名で, X線にて肺気腫像を認める。検査成績は尿に異常なく軽度の貧血を認めるが, 白血球数 32000 と増加, 好中球増多を認める。喀痰は結核菌塗抹, 培養ともに陰性, 黄色ブドウ菌を認める。本菌の耐性検査(以下, 全て3濃度ディスク法で判定)は PC-G(-) ZM(+) CP(+) TC(-) SM(+) KM(+) SF(-) OH(卅) NA(-) CL(-) CER(-) CM(-)

であり, 赤沈は1時間 87, 2時間 110 と亢進。肺機能検査では % VC 43%, 1秒率 52% と混合性換気障害を示す。VSM 12日間投与で自覚症状軽減, 白血球数も 6900 と正常化し, 好中球増多も消失。投与前後における肝機能, 腎機能にも著変なく, 聴力障害も認めなかつた。

第2例 68才男 気管支肺炎

主訴: 発熱, 呼吸困難。

既往歴に肺結核を認める。入院前日より悪寒戦慄および全身筋肉痛, 咳嗽, 喀痰を認め, 入院時には軽度チアノーゼを認め右上肺野に湿性ラ音を聴取した。検査成績では白血球 10600, 好中球増多著明で, CRP 6+, 赤沈 104 と亢進, 結核菌は塗抹培養ともに陰性。

入院後の熱型の変化は表2に示すとおりである。

表 1

No.	年齢	性	病 名	効果	投与期間
1	60	男	慢性気管支炎	卅	12日
2	68	男	気管支肺炎	卅	15
3	29	女	気管支肺炎	卅	14
4	72	女	慢性気管支炎	卅	7
5	25	男	気管支肺炎	卅	14
6	51	男	ブドウ球菌性敗血症	—	7
7	58	女	気管支肺炎	卅	14
8	34	女	気管支炎	卅	18
9	48	女	腎盂炎	卅	12

表2 S.S. 68才 ♂ 気管支肺炎

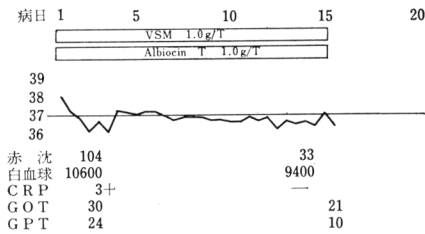


図1

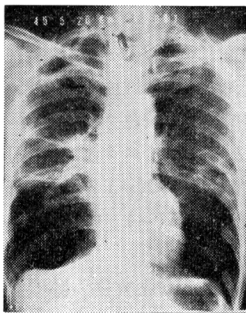


図2

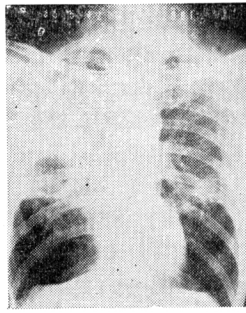


表3 Y.M. 29才 ♀ 気管支肺炎

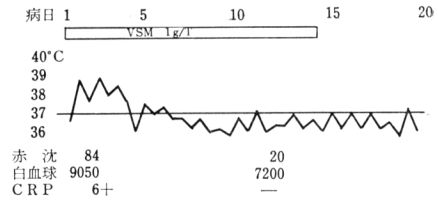


図3

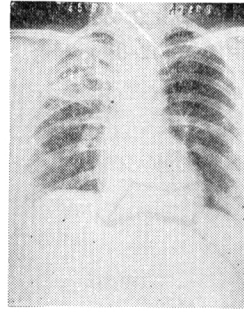
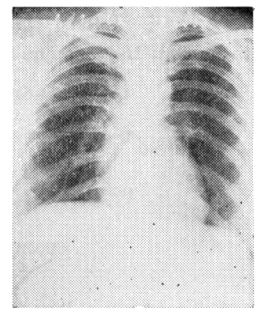


図4



入院後直ちに VSM 0.5g 1日2回筋注および TC-novobiocin の合剤を 1.0g 分4にて併用治療を開始した。入院後第2病日にて発熱は消失した。

第15病日では平熱となり、赤沈も1時間35、白血球数9400と減少、CRPも陰性となる。本剤15日間投与前後における GOT, GPT, Alpase の値も不変であり、自覚的にも難聴、耳鳴などは訴えなかつた。

胸部レ線所見は下記のとおりで、入院当初は図1のとおりであつたが、第9病日には図2のとおり著しく改善されている。

第3例 29才女 気管支肺炎

2週間来咳嗽、喀痰があり発熱も伴うため医治を受けるも効果なく入院した症例であり既往歴にジフテリアがある。

入院時咳嗽、喀痰、胸痛を認め入院時検査成績でも赤沈1時間84、白血球数9050、CRP6+であり熱型の変化は表3に示すとおりである。喀痰検査では結核菌塗抹、培養ともに陰性グラム陰性単桿菌を認めた。本菌の耐性は PC-G(+), ZM(-), CP(##), TC(+), SM(-), CER(+), KM(##), SF(-), OM(+), NA(+), CL(+), CM(-)

入院後 VSM を 14 日間投与、これにて発熱は漸次消失し第7病日には平熱となつた。

胸部レ線所見入院時図3のものが図4のように著しく

改善されている。著効例である。

VSM 投与前後での副作用は全くなく、耳鳴、難聴もなく、腎機能、肝機能にも変動を認めなかつた。

第4例 72才女 慢性気管支炎

主訴：咳嗽、喀痰

粘稠な喀痰を喀出していた白内障の症例であり、4~5年前より同様の症状を繰り返し、特に冬季に悪化する傾向を認めた。発熱は認めないが、胸部レ線にて両下肺の陰影増強があり特に左下肺に著明で同部に湿性、乾性ラ音を聴取した。赤沈1時間37、白血球数12900、喀痰から Klebsiella 多数および Enterococcus 少数を認めた。本菌の耐性検査は下記のとおりである。

	PC-G,	AB-PC,	SM,	CP,	TC,	ZM, OM,
<i>Klebsiella</i>	—	—	—	##	—	—
<i>Enterococcus</i>	+	##	—	+	—	—
	OH, KM, CER, CL, NF, GH, CEX					
	—	##	##	+	##	##
	—	—	+		+	—

VSM 7 日間投与の結果、白血球数 6300 と減少し、咳嗽、喀痰も著明に減少し、咳嗽中の *Klebsiella* も多数より少数と減じてきた。少なくとも臨床所見からみて有効であつたと考えられる症例であり、特記すべき副作用は認めなかつた。

第5例 25才男 気管支肺炎

表4 K.T. 25才 ♂ 気管支肺炎

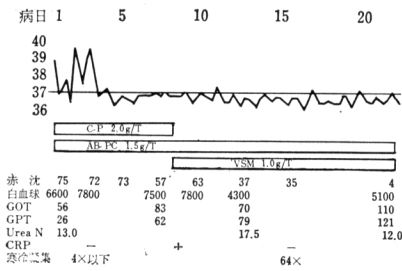
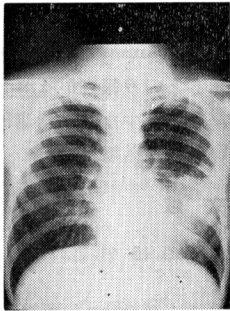


図5



主訴：高熱，咳嗽，咯痰

入院当初高熱が持続，CP 2.0g，AB-PC 1.5g 投与にて表4に示すように第3病日に下熱はしたが第8病日の GOT，GPT 検査にて軽度の上昇をみた。CP による肝機能障害か否かはチャレンジはしていないので判然とはしないが，いちおう CP を中止，VSM 0.5g 1日2回筋注に切りかえた。熱型および検査所見は表4に示すとおりであるが，VSM 投与時においても赤沈値は亢進しており，CRP は陽性，胸部レ線でも図5に示すようにまだ左下葉に肺炎像を認める。AB-PC の投与はつづけたが，VSM 投与により急速に胸部レ線所見の改善(図6)があり，赤沈値も著明に改善した。

このことは AB-PC による効果とみるよりは，VSM の効果と考えるべき症例である。VSM 投与により一時 GOT，GPT は軽度上昇を示したようにみえるが，だいたい不変であり肝臓療法によりのちに正常に復しており，VSM 投与中に特に訴えもなく，Urea-N 変化も認めなかった。副作用としての難聴，耳鳴もなく，14 日間本剤の投与をおこなった。

第6例 51才 男 黄色ブ菌性敗血症

主訴：弛張熱

医治をうけるも下熱しないため来院入院した症例であるが，入院時の動静脈培養にて黄色ブ菌を分離し，胸部レ線にて肺膿瘍を認めた症例である。本菌の耐性検査は

図6

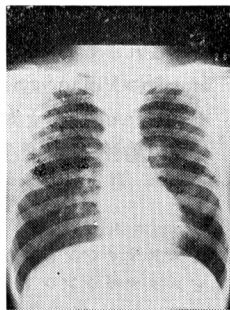


図7

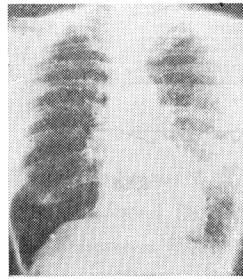
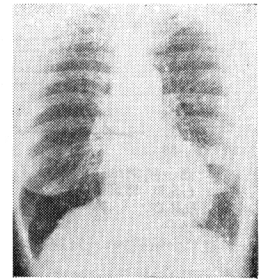


図8



次のとおりである。

TC，CP，SH，KM，AB-PC，PC-G

卍 卍 卍 卍 卍 -

CP 2.0g と VSM 0.5g 1日2回筋注にて7日間経過をみるも全く効果なく，この後 MPI-PC の大量投与にて救命しえた症例である。敗血症治療では血中濃度の問題が重要であり，1g では少なく有効性がなかつたかと考えるが特に副作用は認めなかつた。

第7例 58才 女 気管支肺炎

主訴：咳嗽，発熱

生来気管支喘息に罹患していたが，入院1週間来前記主訴が甚だしくなり全肺野に湿性ラ音を聴取，赤沈値の亢進，白血球増多を認めた。CER 投与をうけても効果なきため VSM 0.5g 2×14日間投与，一時胸部レ線では陰影増加をきたしたように見えたが，漸次レ線所見も改善，赤沈値，白血球数も正常に復した。

特に問題となる副作用は認めなかつた。胸部レ線改善は図7，図8に示す。

第8例 34才 女 気管支炎

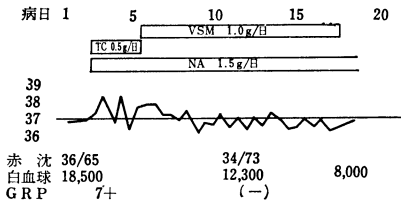
元来甲状腺機能低下症にて通院加療中のところ咳嗽，血痰を生じ入院した症例で中等度の赤沈促進の他は特に異常所見はなかつた。胸部レ線所見でも気管支炎像のみで，浸潤像を認めず。18 日間の本剤投与で自覚症状は全く消失，副作用も特に認めなかつた。

第9例 48才 女 腎盂炎

高熱，左腰痛を主訴として入院した症例であり，臨床経過は表5に示すとおりである。尿細菌培養で大腸菌を認め入院後 NA 1.5g，TC 0.5g の併用療法にて下熱せず。このため TC にかえ VSM 0.5g 1日2回筋注療法を用いたところ発熱は7日間投与にて消失 CRP も陰性化し尿所見も著しく改善され，12日間投与にて治癒した症例である。副作用も殆んどなく両症例は著効の症例であろう。

全症例からみると9例中，著効2例，有効6例，無効1例であり，投与日数も最低7日，最高18日，平均投

表5 S.S. 48才♀腎盂炎



与日数は 10.2 日である。

5. 副作用

投与日数も比較的長期にわたつたが、耳鳴、難聴、耳内閉塞感、めまい、顔面のしびれ等の神経障害、発疹、発熱も認めなかつた。

1例に既に GOT, GPT の上昇があり VSM 投与により軽度上昇をみた症例があるが、他の症例には全く GOT, GPT, Al-Pase, Urea N の変動をみることはできなかった。

また筋肉注射等の局所の疼痛もなく、局所の硬結、Lipodystrophy も認めなかつた。

6. 結論

Vistamycin を 9 症例に投与し、検討を行ない、以下

の結果をえた。

① VSM は 1 日投与量を 0.5g×2 とし、投与期間は 7~18 日、平均 10.2 日であり、症例の内訳は呼吸器感染症 7 例、敗血症 1 例、腎盂炎 1 例である。

効果は敗血症の 1 例に無効であつたが、著効 2 例、有効 6 例の成績をえた。

このことから、敗血症をはじめ重症または低感受性菌による感染症には大量投与が必要であらう。

② 本剤投与による自覚的副作用としての耳鳴、難聴、閉塞感、めまい、しびれ感などの副作用は全くなく、1 例を除き他覚的検査成績でも異常所見を認めなかつた。注射局所の疼痛、硬結、Lipodystrophy も認めない。

③ これまで抗菌力は kanamycin>aminodeoxykanamycin>Vistamycin の順であるという報告が多かつたが kanamycin と異なり神経障害が少なく長期連日投与の場合に良い抗生剤でないかと考える。

7. 参考文献

ビスタマイシン検討会要約集 昭和 45 年

ビスタマイシンシンポジウム

第 17 回 化学療法学会 東日本支部総会

第 19 回 日本伝染病学会 東日本地方会総会

昭和 45 年 10 月 2 日

合同
学会

CLINICAL EXPERIENCE WITH VISTAMYCIN

KAZUYOSHI WATANABE, TETSUYA FUJII, TADAHIRO MIYAZAKI and KEISUKE SAGAWA

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

Vistamycin has been applied clinically, and the following results were obtained.

Vistamycin was administered intramuscularly for 7~18 days at a daily dose of 500 mg×2 to 7 cases of respiratory organ infection, 1 case of septicemia and 1 case of pyelitis. As the result, the effectiveness was obtained in 8 cases except a case of septicemia. There observed no side effect which would have been caused by Vistamycin.