

Vistamycin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭・赤尾 満  
尾崎達郎・杉山浩士・羽田 回・浅井 俱和  
大阪市立大学医学部第一内科教室  
(主任 塩田憲三教授)

*Streptomyces ribosidificus* の産生する新しい aminogluco-  
side 系抗生物質, Vistamycin (以下, VSM と略す) につ  
いて, 基礎的検討を加えるとともに, 内科系感染症に対  
する治療効果を検討したので, その成績を報告する。

1. 抗 菌 力

諸種の病巣より分離したブドウ球菌, 大腸菌および肺  
炎桿菌に対する VSM の抗菌力を寒天平板希釈法により  
測定し, これらの菌に対する kanamycin (以下, KM と  
略す) および aminodeoxykanamycin (以下, AKM と略  
す) の抗菌力と比較した。なお感受性測定法はすべて日  
本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>である。

これらの病巣分離菌の VSM, KM および AKM に  
対する感受性分布は表 1, 図 1 に示すとおりである。

ブドウ球菌は VSM に対して 3.12 mcg/ml に感受性  
のピークを示し, 100 mcg/ml 以上の耐性菌は黄色ブ菌  
41 株中 3 株, 表皮ブ菌 30 株中 4 株のみで, 他は何れ  
も 25 mcg/ml 以下の VSM で発育が阻止される。

大腸菌は 25 mcg/ml に, 肺炎桿菌は 6.25 mcg/ml に  
それぞれ感受性のピークを示し, 100 mcg/ml またはそ

れ以上の耐性菌は, 大腸菌では 48 株中 4 株, 肺炎桿菌  
でも 30 株中 4 株のみである。

このような VSM の抗菌力は, ブドウ球菌に対しては  
KM よりやや劣る成績であるが, 大腸菌および肺炎桿菌  
に対しては, KM とほぼ等しい成績である。なお AKM  
はブドウ球菌, 大腸菌および肺炎桿菌のいずれに対して  
も, VSM および KM よりすぐれた抗菌力を示した。

図 1 病巣分離菌の感受性分布

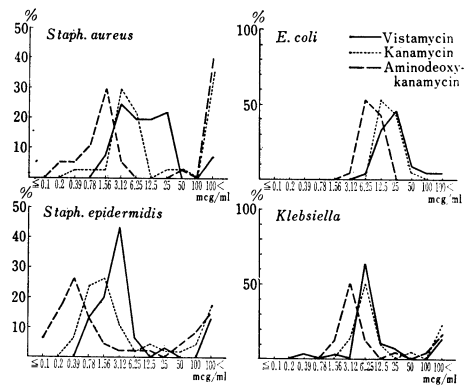


表 1 病巣分離菌の感受性分布

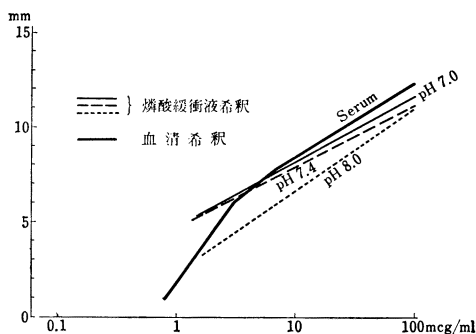
	抗 生 剤	菌 株 数	最 小 発 育 阻 止 濃 度 (mcg/ml)											
			≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staph. aureus</i>	VSM	41						3	10	8	8	9		3
	KM	37			1	1	1	11	8		1	1		13
	AKM	37		2	2	4	11	2				1		15
<i>Staph. epidermidis</i>	VSM	30				4	6	13	2		1			4
	KM	46			3	11	12	5	1	2	1	1	2	8
	AKM	46	3	7	12	6	2	1	1	1		2	4	7
<i>E. coli</i>	VSM	48							2	16	22	4	2	2
	KM	21								11	9	1		
	AKM	21						1	11	9				
<i>Klebsiella</i>	VSM	30			1		1		19	3	2			4
	KM	24					3	3	11	2		1		5
	AKM	24					3	12	3		1		1	4

2. 吸収ならびに排泄

健康成人4例に、VSM 500 mg 1回筋注し、その後の血清中濃度の推移ならびに尿中排泄量を測定した。

VSM の測定法は、鳥居・川上氏重層法であるが、測定

図2 Vistamycin 重層法標準曲線  
測定培地 HIA (pH 7.2)  
検定菌 *B. subtilis* ATCC 6633



用培地として pH 7.2 の Heart infusion agar を使用し、検定菌には枯草菌 PCI-219 株、または枯草菌 ATCC-6633 株を用いた。この方法による VSM の標準曲線は図2のようで、VSM を pH 7.0、7.4 および 8.0 の磷酸緩衝液で希釈した場合と、ヒト血清によつて希釈した場合では、高濃度の VSM に於いて、ヒト血清希釈のほうが磷酸緩衝液希釈に比較して、発育阻止帯の延長することを認めた。以下の成績は血清中濃度は、被検血清を希釈せずそのまま重層し、標準曲線はヒト血清希釈を用い、尿中濃度の測定に際しては、尿を pH 7.0 の磷酸緩衝液にて 20 倍および 40 倍に希釈した後重層し、標準曲線は pH 7.0 磷酸緩衝液希釈を用いて算出したものである。

VSM筋注後の血清中濃度の推移は表2に示すとおり、筋注 30 分後にピークを示し、4例の平均値は 21.25 mcg/ml を示した。その後、血清中濃度は漸次減少し、8 時間後には平均 1.98 mcg/ml を示した。

筋注後 8 時間の尿中排泄量は 291.2 mg ないし 347.8 mg、平均 318 mg で、回収率は平均 63.6% である。

表2 Vistamycin 1 回 500 mg 筋注後の血清中濃度ならびに尿中排泄量

年齢	性別	体重 (kg)	血清中濃度 (mcg/ml)						8 時間内尿中排泄		
			30 分	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	排泄量 (mg)	回収率 (%)	
1	41	♂	61	18.5	13.5	7.1	15.0	3.4	2.9	347.8	69.6
2	38	♂	53	20.0	18.0	12.5	6.5	2.6	1.6	291.2	58.2
3	36	♂	66	24.0	19.5	14.0	6.5	2.8	1.6	314.2	62.8
4	37	♂	62	22.5	19.0	14.5	7.0	2.8	1.8	300.8	60.1
平均値				21.25	17.5	12.0	8.75	2.9	1.98	318.0	63.6

表3 臨床成績

氏名	年齢	性別	疾患名	起炎菌	KM 感受性	VSM 投与量		効果	副作用	
						1 日量	投与日数			
1	Y.Y.	65	♂	肺化膿症	<i>Alcaligenes Acinetobacter</i>	卅卅	0.5 g × 2	44	卅	—
2	A.S.	61	♀	肺化膿症	<i>Hemophilus Klebsiella</i>	卅卅	0.5 g × 2	21	卅	—
3	T.Y.	38	♂	肺嚢胞症	<i>Hemophilus Staph. aureus</i>	卅卅	0.5 g × 3	14	—	—
4	T.M.	60	♂	膿胸	?		1.0 g × 2	4	—	—
5	T.S.	73	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	卅	0.5 g × 2	12	卅	—
6	T.K.	52	♀	急性膀胱炎	<i>Proteus mirabilis</i>	卅	0.5 g × 2	10	+	—
7	M.T.	36	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	卅	0.5 g × 2	5	卅	—
8	T.T.	28	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	卅	0.5 g × 2	5	卅	—

### 3. 臨床成績

肺化膿症 2 例, 感染症状を伴った肺囊胞症 1 例, 膿胸 1 例, 急性膀胱炎 4 例, 計 8 例に VSM を投与した。

表 3 に治療対象, 原因菌, VSM 投与量, 治療効果および副作用を一括表示した。VSM の投与法は 1 日 2 回投与は 12 時間毎, 1 日 3 回投与は 8 時間毎の筋注である。

臨床効果の判定は, 臨床症状の消失とともに起炎菌消失を認めたものを著効(+), 症状の改善が不十分であつても起炎菌の消失を認めたものを有効(+), 臨床症状不変, 起炎菌消失を認めないものを(-)無効, とした。

全症例 8 例中著効 5 例, 有効 1 例, 無効 2 例である。

症例 1 の肺化膿症は, 図 3 に示すとおり, 約 1 カ月前より 38~39°C の弛張熱が持続し, 咳嗽, 1 日 50 ml 内外の膿性喀痰を喀出し, 写真 1 のように右肺下葉に空洞を伴った陰影を認め, 喀痰より KM 感性 *Alcaligenes* およ

図 3 症例 1 Y.Y. 65 才 肺化膿症

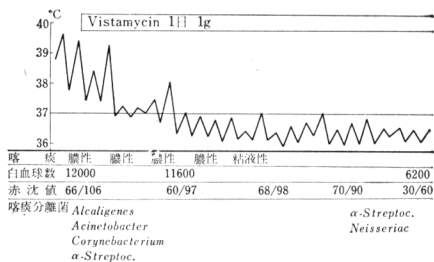


写真 1 症例 1 の治療前の胸部レ線像

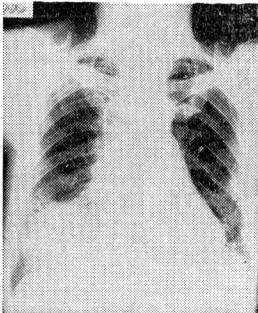
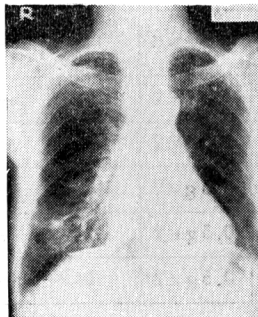


写真 2 症例 1 の VSM 投与後の胸部レ線像



び *Acinetobacter* を分離した。VSM 1 日 1 g 投与開始 3 日目より下熱し, 約 10 日後には膿性喀痰も消失, 6 週間後には写真 2 のように胸部異常陰影も殆んど消失し, 赤沈 1 時間値も 18 mm と改善を認めた。

症例 2 は気管支拡張症に続発した右肺下葉の肺化膿症で, cephalosporin 系抗生物質の投与を約 4 週間継続したが, 胸部レ線所見の改善が不十分であり, 喀痰も消失せず, 喀痰中に *Hemophilus* および *Klebsiella* を認めたため VSM 1 日 1 g を投与し, 起炎菌消失および臨床症状の完全消失を認めた。

第 3 例は両肺野広範囲に Bulla を認め, 1 日 250~300 ml の膿性喀痰を喀出する患者であるが, VSM 1 日 1.5 g, 14 日間投与にも拘わらず, 喀痰量および喀痰性状は全く変化せず, 無効と判定した。なお VSM 投与前喀痰中に認めた黄色ブ菌は VSM 投与後消失し, 変つて *Proteus* を喀痰より分離するようになった。

症例 4 は 40°C 内外の弛張熱を持続した右膿胸であるが, 膿性胸水の培養で菌の発育を認め得ぬまま VSM 1 g ずつ 1 日 2 回の筋注を 4 日間施行したが, 臨床症状は全く改善せず, 無効と判定した。なお本例は VSM 中止後 Thiamphenicol の投与を行ない, 下熱, 胸水減少を認めた。

症例 5, 6, 7, 8 は何れも急性尿路感染症であるが, このうち症例 6 は胃癌術後, 悪液質症状に尿路感染を合併したものであり, 38~39°C の弛張熱, 尿中白血球無数, 尿より *Proteus mirabilis* を分離した。VSM 1 日 1 g の投与により尿中変形菌は消失, 尿沈渣所見も改善したが, 38~39°C の弛張熱は持続した。なお本例の発熱は, 果して尿路感染に由来するものか否かは疑問である。

症例 5, 7, 8 は何れも単純な急性膀胱炎であるが VSM 投与により臨床症状の消失, 起炎大腸菌の消失を認めた。

### 4. 副作用

VSM の投与をおこなった 8 例は, 本剤投与によつて, いずれも聴力障害を認めず, 比較的長期間投与の症例 1, 2, 3, 5 および 6 に於いても, 末梢血液像, 肝, 腎機能に異常を認めなかつた。

以上のとおり, VSM 投与によつて, 特に副作用は認められなかつた。

### 5. まとめ

新抗生物質 Vistamycin について検討を行ない, 以下の成績を得た。

(1) 病巣分離ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌の大多数は VSM に感受性を示す。VSM の抗菌力は大腸菌および肺炎桿菌に対しては KM と同程度であるが, ブドウ

球菌に対しては KM よりやや劣る。

(2) 1 回 500 mg 筋注後の血清中濃度のピークは投与後 30 分にはほぼ 21 mcg/ml を示し、8 時間後には 2 mcg/ml 内外に低下する。投与後 8 時間内の尿中回収率は 60% 内外である。

(3) 呼吸器および尿路感染症それぞれ 4 例に VSM を投与し、8 例中著効 5 例、有効 1 例、無効 2 例の成績を

得た。副作用は認められなかつた。

本論文の要旨は、第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会に於いて発表した。

#### 文 献

- 1) 最小発育阻止濃度 測定法 : Chemotherapy 16 : 98, 1968

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON VISTAMYCIN

FUMIO MIKI, TOMOTSUGU HIGASHI, TAKASHI IWASAKI, MITSURU AKAO,  
TATSUO OZAKI, HIROSHI SUGIYAMA, MEGURU HADA and TOMOKAZU ASAI  
First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School  
(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

The laboratory and clinical studies on a new antibiotic Vistamycin(VSM) have been carried out, and the following results were obtained.

(1) *Staphylococcus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* demonstrated mostly the sensitivity to VSM. The antibacterial activity of VSM is equal to kanamycin (KM) against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, while it is slightly inferior to KM against *Staphylococcus*.

(2) The serum concentration of VSM reached its peak 30 minutes after an intramuscular injection of 500 mg of the antibiotic, revealing about 21 mcg/ml, and it lowered to about 2 mcg/ml after 8 hours. The recovery rate of VSM in urine was about 60% within 8 hours after the administration.

(3) VSM was administered to 4 patients with respiratory infection and 4 patients with urinary infection. The results obtained were remarkably effective in 5 patients, effective in 1 patient, and ineffective in 2 patients. No side effect was observed throughout the cases treated.