

Vistamycin に関する基礎的研究

齊藤 厚・井上和義・猿渡勝彦・林 愛・餅田親子

長崎大学医学部附属病院検査部

原 耕平・那須 勝

長崎大学医学部第二内科

I. はじめに

Vistamycin (VSM) は, *Streptomyces ribosidificus* の産生するアミノ配糖体抗生物質で, kanamycin (KM), aminodeoxykanamycin (AKM) に類似して広範囲の抗菌スペクトルを有する¹⁾。

今回私たちは, VSM の抗菌力をはじめ本剤の抗菌力に対する培地 pH と培養環境条件との影響, さらに Rat 臓器内濃度, 健康成人血中濃度および尿中排泄状況を KM または AKM と比較して検討したので報告する。

なお, 培養環境条件による MIC の変動は, 嫌気性菌のアミノ配糖体抗生剤に対する感受性が低いことに着目し²⁾, これを培養条件の差によるものではないかとの想定の下に検討を加えその一部はすでに報告したが³⁾, その研究の一環として VSM についても通性嫌気性菌に対して KM および AKM と比較検討した。

1. 各種細菌に対する MIC の測定

実験方法: 当教室保存菌 21 株と昭和 45 年度各種臨床材料より分離されたグラム陽性球菌 272 株, グラム陰性桿菌 411 株, 計 704 株について VSM, KM および AKM 感受性を日本化学療法学会規定の標準法⁴⁾にしたがつて測定した。

3 薬剤はいずれも明治製菓より分与され, VSM 720 mcg (力価)/mg, KM 780 mcg (力価)/mg, AKM 720 mcg (力価)/mg の純末を使用し単位力価をもつて表示した。添加薬剤の濃度は 1,000 mcg/ml から 125 mcg/ml まで倍数希釈で, さらに 100 mcg/ml より 0.025 mcg/ml までも同様に希釈して使用した。培地は Heart infusion agar (Difco) を使用したが, *Proteus* のみは BTB 寒天培地 (栄研) を使用した。

なお, 測定時対照としては *Staphylococcus aureus* 209P, JC-1, *Escherichia coli* NIHJ, JC-2 を用いたが, *Escherichia Blioo* で TB 培地を使用した場合は Heart infusion 寒天培地のそれと変りなかつた。

実験成績: 当教室保存株 21 株と昭和 45 年度臨床材料分離株 683 株の VSM, KM および AKM 感受性はそれぞれ表 1, 2, 3 に示すとおりである。VSM は KM

または AKM とほとんど同様の抗菌スペクトラムを有した。MIC 値からみるとグラム陽性球菌ではブドウ球菌, 肺炎球菌, 四連球菌に対して良好な抗菌力を有するが, 連鎖球菌に対してはその MIC 値は高値であつた。また, ブドウ球菌においては 100 mcg/ml 以上の MIC のものはそのほとんどが 1,000 mcg/ml 以上であるのに比し, *Streptococcus* では *Enterococcus* を含め 100~1,000 mcg/ml の間にかなりの菌が分布していた。

グラム陰性桿菌では, *E. coli* をはじめ大部分の腸内細菌にかなり良好な抗菌力を示したが, *Pseudomonas*, *Retterella*, *Serratia* には全株いずれも 12.5 mcg/ml 以上

表 1 保存菌株に対する抗菌力

菌種	MIC (mcg/ml)			
	VSM	KM	AKM	
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P化療	1.56	0.78	0.10
	209-P	25	12.5	1.56
		3.13	12.5	0.20
		3.13	0.78	0.78
	<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	100	12.5	3.13
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	0.10	0.10	0.05
	<i>Streptococcus hemolyticus</i> S ₂₃	6.25	12.5	6.25
	<i>Streptococcus faecalis</i>	100	500	50
	〃 <i>facium</i>	50	250	12.5
	グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i> NIHJ-JC2化療	25	25
NIHJ-JC2		12.5	6.25	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602		3.13	3.13	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1000<	1000<	1000<
<i>Salmonella typhi</i> H901		25	6.25	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-3		6.25	6.25	3.13
<i>flexneri</i> 2a EW-10		12.5	6.25	3.13
<i>flexneri</i> 3a EW-14		25	6.25	12.5
<i>sonnei</i> EW-33		12.5	12.5	3.13
<i>boydii</i> EW-29		12.5	12.5	3.13
<i>Proteus vulgaris</i>		25	12.5	6.25
<i>mirabilis</i>		50	12.5	3.13

表 2 臨床分離グラム陽性球菌に対する抗菌力

菌種	株数	薬剂	MIC (mcg/ml)																
			0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	125	250	500	1000	1000<
<i>Staphylococcus aureus</i>	61	VSM						2	4	13	24	5		3					10
		KM				1	1	11	12	16	8	1		1	1			2	7
		AKM		1	4	12	6	16	10	2					1	2	2	5	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	68	VSM				1	1	6	17	17	10	1	1		2				12
		KM			1	4	15	15	13	4	3	1		1		1	5	3	2
		AKM	2	4	24	16	4	1	2	1	1	1		5	3	2	1	1	
<i>α-Streptococcus</i>	24	VSM					1		8	5	2	2	1		3	1		1	
		KM						1		5	3	3	4	5	1			2	
		AKM					1	4	7	3	3		4			1		1	
<i>β-Streptococcus</i>	22	VSM								2	4	1	6	8		1			
		KM										6	2	6	5	1	2		
		AKM							1	2	5	7	6	1					
<i>Streptococcus faecalis</i>	50	VSM												4	5	11	12	18	
		KM										1	10	8	15	2	1	13	
		AKM									3	10	10	8	3	2		14	
<i>Streptococcus facium</i>	14	VSM											1		8	4	1		
		KM										3	2	3	3	2		1	
		AKM								2		4	5	2	1				
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	9	VSM						5	1		3								
		KM						2	1	3	1	2							
		AKM	1				2	3			3								
<i>Micrococcus</i>	24	VSM						2	8	3		1						10	
		KM					5	1	6	2			1	1	1	5	1	1	
		AKM		5	4	2	2					1	1		2	4		1	2

と高い MIC を示した。特に *Pseudomonas* には KM または AKM の 100~1,000 mcg/ml でその発育を抑制されるものかなり存在したのに比し, VSM では 25 mcg/ml の 1 株をのぞいて他はすべて 1,000 mcg/ml 以上であった。 *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *E. aerogenes*, *E. cloacae* および *Proteus* では 100 mcg/ml と 1,000 mcg/ml との間に分布する菌は少なかつたが, *Serratia*, *Morganella*, *Reitterella* およびその他の腸内細菌類似菌ではこの間の分布がかなりの頻度でみられた。

VSM と KM または AKM との相関は菌種によりかなりの差があるので菌種別にみると, ブドウ球菌では (図 1, 2), AKM が最も抗菌力が強く, 次いで KM であり VSM は他の 2 剤よりも劣っていた。 *Streptococcus* については (図 3, 4), いずれもその MIC は高い傾向にあつたが, α , β -*Streptococcus* に対しては VSM は KM よりも抗菌力は強く AKM とほぼ同等であり, この傾

向は図示しなかつたが肺炎球菌についても同様であつた。 *Enterococcus* ではやはりその MIC は高値をしめしたが, 64 株中 1 株をのぞいては他はすべて KM の抗菌力がすぐれ, その順位は AKM>KM>VSM であつた。

いつぼう, グラム陰性桿菌でその相関をみたものは図 5, 6 であるが, *Escherichia coli* および *Proteus* では VSM は KM とほぼ同等の抗菌力で, その他のものではやはり AKM>KM $\geq$ VSM となるものが多かつた。いずれにしても, KM または AKM に対する耐性菌は全株 VSM にも耐性であり 3 者に交叉耐性が認められた。

2. 培地 pH による抗菌力の影響

実験方法: 既述の対照菌 2 株を用いて液体培地 (Trypticase soy broth) で培地の pH により抗菌力がどのように影響を受けるかを検べた。すなわち VSM, KM または AKM を一定濃度に含有させた Trypticase soy

表3 臨床分離グラム陰性桿菌に対する抗菌力

菌 株	株 数	薬 剤	MIC (mcg/ml)											
			1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	125	250	500	1000	1000<
<i>Citrobacter</i>	20	VSM				2	5		1			1	1	10
		KM				3	4	1	1				1	10
		AKM		2	5	1	1					1	1	9
<i>E. coli</i>	93	VSM			1	5	29	28	5	1				24
		KM			3	4	30	24	9					23
		AKM	1	2	6	37	18	5	1			2	1	20
<i>Klebsiella</i>	90	VSM		1	6	22	39	3			1		1	17
		KM			22	37	9		1	3	1	2		15
		AKM	2	22	26	17	3	1	1	1			2	15
<i>E. aerogenes</i>	10	VSM				4	2	2						2
		KM				2	4	1	1			1		1
		AKM		2	2	3		1	1					1
<i>E. cloacae</i>	34	VSM			2	15	4	1				4		8
		KM			5	11	4	2			3	1		8
		AKM		6	13	2	3	2					1	7
<i>Serratia</i>	10	VSM									1	2		7
		KM					2			1				7
		AKM				2	1						1	6
<i>Proteus vulgaris</i>	7	VSM			2	3	1							1
		KM	1	2		1	2					1		
		AKM		2	2	2						1		
<i>Proteus mirabilis</i>	27	VSM			2	7	11	5						2
		KM				9	9	4	3					2
		AKM		3	5	5	12						2	
<i>Morganella</i>	24	VSM			2	1	5	1		1	1	2	3	8
		KM			1	7	5		1	1		1	3	5
		AKM	1	1	3	7	1		3			3	2	3
<i>Retgerella</i>	8	VSM					1						5	2
		KM				2	1				2	1	1	1
		AKM						1	2			3	2	
<i>Pseudomonas</i>	63	VSM					1							62
		KM					2				4	8	16	33
		AKM				2				2	2	15	13	29
腸内細菌類似菌	25	VSM		3	2	4		4	1	1	1			9
		KM	1	3	4	3		3	1	1	3	2	3	1
		AKM	4	1	7	2	2					3	4	2

broth を pH 5.5, 6.0, 7.0, 8.0 および 8.5 に調整し、小試に 3 ml ずつ分注、これに同培地 (pH 7.4 ± 0.2) にて 18 時間培養後の被検菌を 1,000 倍に希釈し、

その 0.1 ml ずつを接種して 24 時間培養後、菌の発育の有無を肉眼的に観察することにより判定した。

実験成績：培地 pH と MIC 値との関係を VSM, KM

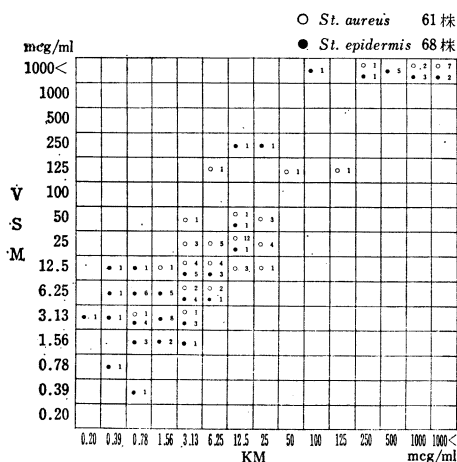
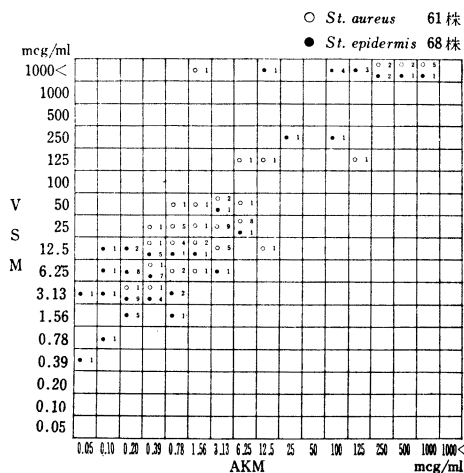
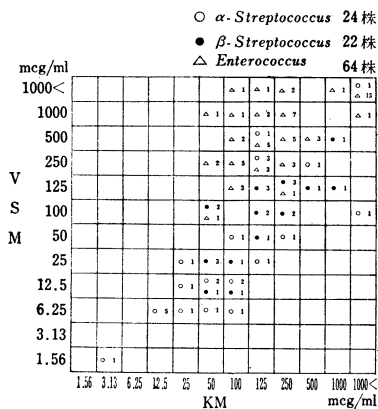
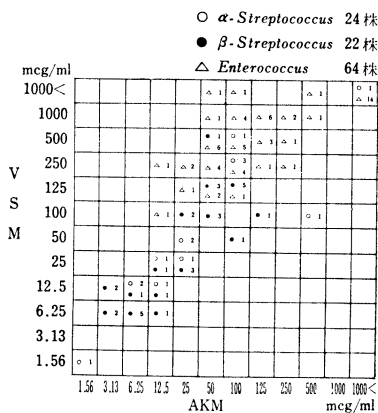
図1 臨床分離 *Staphylococcus* についての VSM と KM との相関図2 臨床分離 *Staphylococcus* についての VSM と AKM との相関図3 臨床分離 *Streptococcus* についての VSM と KM との相関図4 臨床分離 *Streptococcus* についての VSM と AKM との相関

図5 臨床分離グラム陰性桿菌についての VSM と KM との相関

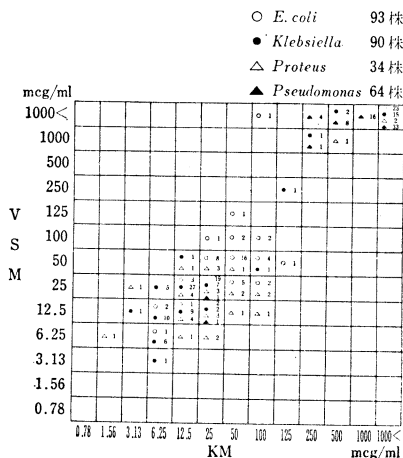


図6 臨床分離グラム陰性桿菌についての VSM と AKM との相関

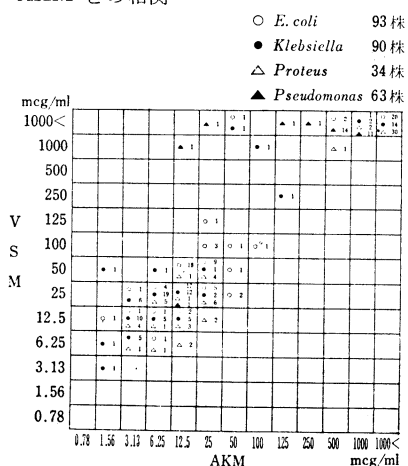


表 4 抗菌力に及ぼす培地 pH の影響 (1)

Staph. aureus FDA 209P
VSM

mcg/ml

pH \ 濃度	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
5.5	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	±	±	—	—	—
6.0	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—
7.0	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	—	—	—	—
8.0	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	—
8.5	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	—	—

KM

mcg/ml

pH \ 濃度	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
5.5	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	—	—	—
6.0	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	+	—	—	—
7.0	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	±	—	—	—
8.0	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	—	—	—	—
8.5	卅	卅	卅	卅	+	+	—	—	—	—	—	—

AKM

mcg/ml

pH \ 濃度	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
5.5	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	—	—	—	—	—
6.0	卅	卅	卅	卅	—	—	—	—	—	—	—	—
7.0	卅	卅	卅	卅	—	—	—	—	—	—	—	—
8.0	卅	卅	卅	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8.5	卅	卅	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Trypticase soy broth (BBL)

および AKM で比較したものが表 4, 5 であるが, VSM は KM または AKM と同様, 培地の pH が酸性側に傾くにつれてその抗菌力は弱くなった。その変動の度合は 3 剤ともほぼ同等で 3~4 管のずれが認められた。

3. 培養環境による抗菌力の変動

実験方法: 臨床材料より分離した通性嫌気性菌 (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, Coagulase 陽性 *Staphylococcus*, β -*Streptococcus*) を好気および嫌気条件でその MIC を同等に測定し比較した。嫌気環境は Steel-Wool 法⁵⁾により得、植菌その他はすべて同一条件下で行ない、いずれも 37℃, 24 時間培養後判定した。

実験成績: 上記の, 通性嫌気性菌 4 種と VSM, KM および AKM の嫌気, 好気条件同時培養における MIC の相関関係をそれぞれ図 7, 8, 9 に示した。さらに genta-

図 7 培養環境による抗菌力の変動 (1)

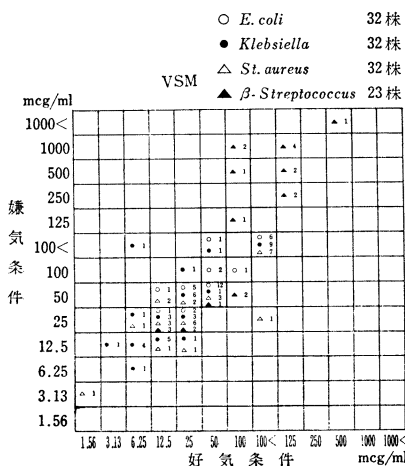


表5 抗菌力に及ぼす培養 pH の影響 (2)

<i>E. coli</i> NIHJ-JC2 VSM		(mcg/ml)											
pH	濃度	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
5.5		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—
6.0		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—
7.0		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	—	—	—
8.0		卅	卅	卅	卅	卅	+	±	—	—	—	—	—
8.5		卅	卅	卅	卅	卅	+	+	—	—	—	—	—
KM		(mcg/ml)											
pH	濃度	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
5.5		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	—	—
6.0		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	—	—	—
7.0		卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	—
8.0		卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	—
8.5		卅	卅	卅	卅	+	+	+	—	—	—	—	—
AKM		(mcg/ml)											
pH	濃度	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
5.5		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—
6.0		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—
7.0		卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	—
8.0		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	—	—	—	—
8.5		卅	卅	卅	+	+	—	—	—	—	—	—	—

Trypticase soy broth (BBL)

図8 培養環境による抗菌力の変動 (2)

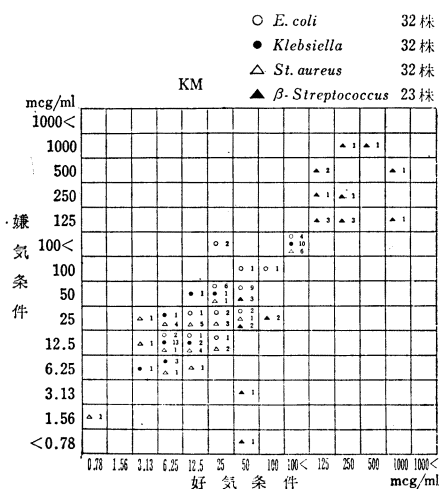


図9 培養環境による抗菌力の変動 (3)

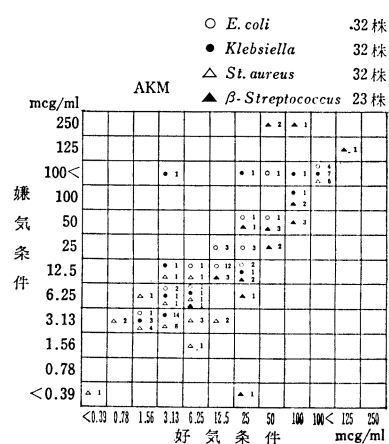


表6 培養環境による抗菌力の変動率

菌 種	抗 生 剤 ※	VSM	KM	AKM	GM	SM
<i>E. coli</i> 32 株	A	0	9	6	6	0
	B	69	53	66	38	47
	C	31	37	28	56	53
<i>Klebsiella</i> 32 株	A	3	0	3	0	0
	B	59	47	72	12	16
	C	38	53	25	88	84
<i>Staph. aureus</i> 32 株	A	6	13	19	12	3
	B	53	44	50	63	28
	C	41	44	31	25	69
β - <i>Streptococcus</i> 23 株	A	9	48	39	33	29
	B	13	30	43	42	38
	C	78	22	17	25	33

※ A: 嫌気条件で MIC の低い菌の割合 (%)

B: 培養条件で MIC に変化のない菌の割合

C: 好気条件で MIC の低い菌の割合

micin(GM) と streptomycin(SM)を加えておのおのの変動を百分率で表わしたものは表6である。この方法では VSM をはじめとしてアミノ配糖体抗生剤においては一般に嫌気条件での MIC が高い傾向を示した。 β -*Streptococcus* に対しては他の 4 剤はとくに培養条件での差は著明でなかったが、むしろ嫌気条件でその MIC は低い傾向にあり VSM のみが逆の傾向を示した。

4. Rat 臓器内濃度

実験方法: 体重 150 g 前後の Wistar 系 Rat 雄を用い、VSM (10 匹), KM (10 匹), および AKM (10 匹) 投与群に分け、おのおのに 20 mg/kg の薬剤を筋注し、その後 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に各 2 匹づつ屠殺し血清、肺、肝、および腎のそれぞれの濃度を *Bacillus subtilis* ATCC-6633 を検定菌として、カップ法で測定して各群の平均臓器内濃度を求めた。

① 使用培地

i) 検定菌胞子およびその懸濁液調製用培地

ペプトン	10 g
肉エキス	5 g
食 塩	3 g
グルコース	1 g
寒 天	25 g
蒸 留 水	1,000 ml pH 6.6

121°C, 15 分滅菌後、斜面として使用。胞子製作用としてはルービンに分注。

ii) 検定用平板培地

ペプトン	5 g
------	-----

表7 VSM, KM, AKM 平均臓器内濃度

Rat 20 mg/kg I.M.

Vistamycin (mcg/ml)

Organ	Hour				
	1/2	1	2	4	6 h.
血 清	63.8	28.0	6.7	trace	0
肺	11.3	3.8	2.0	0	0
肝	trace	trace	0	0	0
腎	71.5	48.0	44.5	31.5	31.8

Kanamycin (mcg/ml)

Organ	Hour				
	1/2	1	2	4	6 h.
血 清	37.8	21.9	6.1	0.2	0
肺	5.3	2.7	0.9	0	0
肝	0.77	trace	0	0	0
腎	121.0	46.5	32.5	18.8	10.2

Aminodeoxy kanamycin (mcg/ml)

Organ	Hour				
	1/2	1	2	4	6 h.
血 清	30.0	16.3	2.4	0.2	0
肺	6.2	2.0	0.2	0	0
肝	0	0	0	0	0
腎	53.4	39.0	37.5	22.0	15.5

肉エキス 3 g

寒 天 15 g

蒸 留 水 1,000 ml pH 7.8

Bacillus subtilis ATCC-6633 を i) に植菌、37°C, 48 時間培養後 300 ml 分注の i) の培地 (胞子製作用) に移植し 37°C, 8 日間培養後滅菌ガラス玉と滅菌蒸留水 40 ml を加えてかきとり 100 ml 容三角フラスコに移す。これを 60~65°C の湯浴中で 30 分間殺菌し冷蔵庫保存し、胞子懸濁液として Cup 法にて測定するとき VSM 20 mcg/ml による阻止円の大きさが 21~24 mm になるように添加量をきめて使用した。すなわち胞子懸濁液の 10 倍希釈 0.2 ml を ii) 培地 100 ml に投入時攪拌し、この 4.0 ml を種層培地として使用した。

② 希釈用かん衝液

0.1 M 磷酸カン衝液 pH 7.8

③ VSM, KM および AKM の希釈と標準曲線

滅菌蒸留水で各薬剤 10,000 mcg/ml を調製し、以下の希釈は希釈用かん衝液を使用した。標準曲線は 100 mcg/ml より倍数希釈で 10 段階行ない、いずれの力価を測定する時にもその年度同一条件下で作製した。

④ 寒天平板の調製

(ii) 培地 15 ml をベトリ皿に分注し、これを基層としさらにこの上にすでに述べた種層培地 4 ml を重層した。

⑤ 各臓器の希釈

各臓器は希釈用かん衡液を用いその重量で3倍に希釈し、ホモゲナイザーにて溶解した後これを原液として用い必要な場合はさらに同液で適当倍希釈したものを用いた。

実験成績：VSM, KM および AKM 各 20 mg/kg 筋注後の Rat 各臓器内濃度の平均値を表7に示し、それを図 10, 11, 12 でグラフにして示した。各薬剤の標準曲線はその抗菌力の差により当然異なるが、個々についてその濃度を換算すると決して AKM が特に高い値を示すことはなく、むしろ血清では VSM>KM>AKM

図 10 Vistamycin (VSM) 平均臓器濃度
Rat 20 mg/kg I.M.

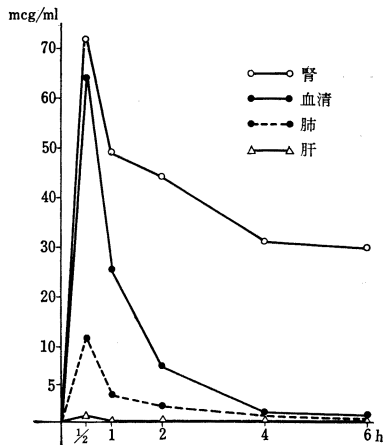
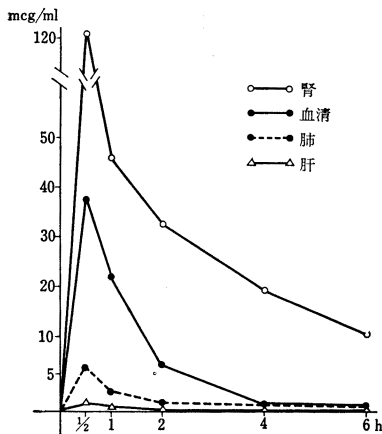


図 11 Kanamycin (KM) 平均臓器内濃度
Rat 20 mg/kg I.M.



の順で、3 薬剤間に大きな差はなかつた。VSM は筋注後各臓器とも 30 分でその peak に達し、腎が最も高濃

図 12 Aminodeoxykanamycin (AKM) 平均臓器内濃度 Rat 20 mg/kg I.M.

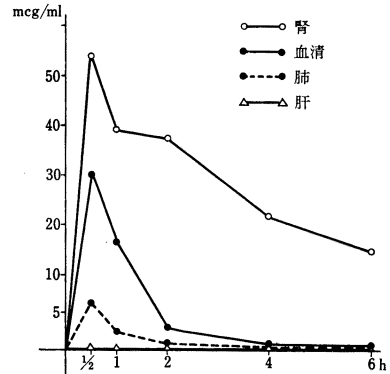


表 8 VSM, KM, AKM 血中濃度比較

健康成人男子 5 例 Cross over

VSM 500 mg I.M.

症 例	年令	体重	1/2	1	2	3	6 h.
1 I.K.	42	58	18.0	18.5	16.5	7.0	4.0
2 N.S.	27	45	26.7	30.3	20.0	7.4	3.8
3 I.Y.	22	68	20.7	19.3	14.3	6.5	3.3
4 S.K.	26	50	25.3	24.3	11.6	5.5	3.3
5 S.A.	31	50	18.7	24.4	12.1	6.4	3.5
平 均	29.6	54.2	21.9	23.4	14.9	6.4	3.5

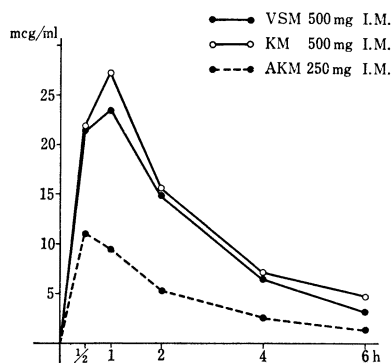
KM 500 mg I.M.

症 例	年令	体重	1/2	1	2	4	6 h.
1 I.K.	42	58	15.5	26.7	14.1	6.0	4.2
2 N.S.	27	45	26.5	34.0	17.0	7.5	4.9
3 I.Y.	22	68	8.3	13.0	9.6	7.4	4.8
4 S.K.	26	50	35.0	33.7	20.1	6.3	4.4
5 S.A.	31	50	26.5	28.0	16.0	7.5	5.1
平 均	29.6	54.2	22.4	27.1	15.4	6.9	4.7

AKM 250 mg I.M.

症 例	年令	体重	1/2	1	2	4	6 h.
1 I.K.	42	58	10.0	8.0	5.6	2.2	1.1
2 N.S.	27	45	13.0	12.0	6.0	2.5	1.2
3 I.Y.	22	68	12.0	7.0	3.2	2.4	1.0
4 S.K.	26	50	9.8	10.5	4.6	3.4	0.9
5 S.A.	31	50	10.0	9.5	6.2	1.9	1.4
平 均	29.6	54.2	11.0	9.4	5.1	2.5	1.2

図 13 VSM, KM, AKM. 血中濃度比較
健康成人 男子 5 例 Cross over



度 (71.5 mcg/ml), 血清がこれにつき (63.8 mcg/ml), 肺には 11.3 mcg/ml を認めたが肝には極めて低濃度の分布をみたにすぎなかった。また経時的にみても, その

分布順位は変わらず 6 時間後は腎にのみ, なお 31.8 mcg/ml の濃度をみたが血清, 肺, 肝には本法では検出できなかった。KM および AKM も全く同様の分布パターンを示した。

なお, 同一薬剤における Rat 間の個体差は 3 薬剤とも極めて少なかった。

5. 健康成人男子の血中濃度および尿中排泄状況

実験方法: 22~44 才で, 45~68 kg の健康成人男子 5 例について VSM 500 mg, KM 500 mg または AKM 250 mg 1 回筋注によるおのおのの濃度を 4) の場合と同一の操作で測定した。血清は経時的に肘静脈より採血し遠沈することにより, また尿は同時に採尿することにより得た。

実験成績: 5 例の Cross over による各人の血中濃度を表 8 に示した。これによると各薬剤とも各個人間の濃度にそれほど変動はみられなかったが, 血中最高濃度は 30 分後にある者と 1 時間後にある者とに分かれた。AKM

表 9 Vistamycin (VSM) 尿中排泄状況

健康成人男子 5 例
500 mg I.M. Cup 法

1. I.K. 42 才 58 kg

Urine	Time (h)	Urine excretion						recovery (%)
		0~1/2	~1	~2	~4	~6	Total	
volume (ml)		38	22	42	86	110	256	68.5
level (mcg/ml)		2,000	4,500	1,500	700	400		
average (mg)		76.0	99.0	63.4	60.2	44.0	342.6	

2. N.S. 27 才 45 kg

volume (ml)	34	18	22	57	45	176	63.4
level (mcg/ml)	2,500	6,000	3,000	800	500		
average (mg)	75.0	108.0	66.0	45.6	22.5	317.1	

3. I.Y. 22 才 68 kg

volume (ml)	42	30	64	80	70	286	70.0
level (mcg/ml)	1,700	4,000	1,000	700	550		
average (mg)	71.4	120.0	64.0	56.0	38.5	349.9	

4. S.K. 26 才 50 kg

volume (ml)	80	68	144	160	88	540	87.6
level (mcg/ml)	1,200	1,600	900	400	450		
average (mg)	96.0	108.8	129.6	64.0	39.0	438.0	

5. S.A. 31 才 50 kg

volume (ml)	64	28	52	89	57	290	69.5
level (mcg/ml)	1,500	3,500	1,100	700	600		
average (mg)	96.0	98.0	57.2	62.3	34.2	347.7	

はその投与量が異なるので数値では比較できないが VSM と KM では両者にほとんどその差は認められなかった。各薬剤の経時的血中濃度を 5 例平均してグラフで示したものが図 13 である。

つぎに尿中排泄状況を各薬剤ごとに各個人別に表 9, 10, 11 に表わし、それを回収量(mg)についてのみ平均一括したのが表 12 である。尿中排泄状況は各人の尿量に応じてその濃度にはかなりのばらつきがあつたが、各薬剤とも 1~2 時間後にその排泄の peak があり、尿中最高濃度は AKM (250 mg 筋注)を除き 1,000 mcg/ml をはるかに越えていた。投与 6 時間までに 3 薬剤とも投与量の 70% 以上を回収した。

6. 臓器による不活化

実験方法：Rat 臓器ホモジネートとの接触混合による力価の減少を、VSM, KM および AKM について測定しその残存率を求めた。すなわち各臓器の 3 倍希釈エマルジョンに各薬剤を最終濃度が 30 mcg/ml になるよう

に添加し、各臓器内濃度測定法と全く同様の操作を行ない各薬剤の力価を測定し、3 匹をもつて 1 群としその平均値より各薬剤の回収率を求めた。

実験成績：Rat 3 匹についての各薬剤の平均回収率を表 13 に示したが、VSM は肺、肝、腎および血清でそれぞれ 67, 33, 33 および 100% の回収率を得、これは AKM よりも良好な成績であつたが KM よりも悪く、VSM, AKM ではとくに肝、腎エマルジョンよりの回収率が悪かつた。しかし同一薬剤間における実験誤差はかなり大きく、安定した成績は得がたかつた。

II. 考 察

各種細菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有する KM や AKM は肺炎球菌、溶血性連鎖球菌、腸球菌および緑膿菌に対して、それほど強い抗菌力を示さないとされているが⁶⁾、今回私たちが行なつた成績も肺炎球菌を除き全く同様であり、VSM もまたその抗菌スペクトル

表 10 Kanamycin (KM) 尿中排泄状況

健康成人男子 5 例
500 mg I.M. Cup 法

	Urine excretion						
Time (h)	0~1/2	~1	~2	~4	~6	Total	recovery (%) 74.8
Urine							
volume (ml)	70	32	72	162	112	448	
level (mcg/ml)	700	2,500	1,500	500	500		
average (mg)	49.0	80.0	108.0	81.0	56.0	374.0	
2. N.S. 27 才 45 kg							
volume (ml)	26	15	28	172	78	369	67.8
level (mcg/ml)	1,700	4,800	4,800	300	600		
average (mg)	34.2	72.0	134.4	51.6	46.8	339.0	
3. I.Y. 22 才 68 kg							
volume (ml)	40	25	55	95	80	295	65.3
level (mcg/ml)	800	2,400	2,300	600	640		
average (mg)	32.0	60.0	126.5	57.0	51.2	326.7	
4. S.K. 26 才 50 kg							
volume (ml)	41	32	160	358	222	813	95.5
level (mcg/ml)	2,000	2,600	900	350	240		
average (mg)	82.1	73.2	144.0	125.3	53.3	477.5	
5. S.A. 31 才 50 kg							
volume (ml)	21	23	61	98	52	255	69.5
level (mcg/ml)	1,800	2,600	2,500	700	550		
average (mg)	37.8	59.8	152.5	68.6	28.6	347.3	

表 11 Aminodeoxykanamycin (AKM) 尿中排泄状況

健康成人男子 5 例
250 mg I.M. Cup 法

1. I.K. 42 才 58 kg

		Urine excretion						recovery (%)
Urine	Time (h)	0~1/2	~1	~2	~4	~6	Total	
volume (ml)		36	22	44	88	64	254	91.3
level (mcg/ml)		800	1,100	1,800	800	400		
average (mg)		28.8	24.2	79.2	70.4	25.6	228.2	

2. N.S. 27 才 45 kg

volume (ml)	22	13	29	115	60	239	72.6
level (mcg/ml)	700	1,500	2,000	640	250		
average (mg)	15.4	19.5	58.0	73.6	15.0	181.5	

3. I.Y. 22 才 68 kg

volume (ml)	80	40	80	82	55	337	77.6
level (mcg/ml)	400	900	800	600	230		
average (mg)	32.0	36.0	64.0	49.2	12.7	193.9	

4. S.K. 26 才 50 kg

volume (ml)	54	32	176	292	102	656	86.1
level (cmg/ml)	500	900	400	200	300		
average (mg)	27.0	28.8	70.4	58.4	30.6	215.2	

5. S.A. 31 才 50 kg

volume (ml)	69	41	164	220	83	577	94.9
level (mcg/ml)	450	1,800	400	240	170		
average (mg)	31.1	73.8	65.6	52.8	14.1	237.4	

表 12 VSM, KM, AKM 尿中排泄状況

成人男子 5 例平均
Cross overVSM, KM: 500 mg I.M.
AKM: 250 mg I.M.

		Urine excretion (mg)						recovery (%)
Urine	Time (h)	0~1/2	~1	~2	~4	~6	Total	
average	VSM	82.9	106.8	76.0	57.6	35.6	358.9	71.8
	KM	47.0	69.0	133.1	76.7	47.2	373.0	74.6
	AKM	26.9	36.5	67.4	60.9	19.6	211.2	84.5

表 13 各臓器ホモジネートによる残存率

(%) Rat

薬剤	VSM	KM	AKM
臓器			
肺	67	71	48
肝	33	54	28
腎	33	60	31
血 清	100	100	95

では KM や AKM と同じ抗菌パターンを示した。さらに VSM は KM および AKM と交叉耐性があると解釈される。ブドウ球菌についてみると VSM は他の 2 剤よりもその抗菌力は劣る成績であつたが、それでもかなり良好な抗菌力を示し、*Escherichia coli* に関しては KM と同等であつた。ただ興味ある所見としては連鎖球菌に関してであり、3 剤ともその MIC はもちろん高い傾向にあるが、 α -, β -*Streptococcus* に関しては VSM は

KM よりもその抗菌力はすぐれ、AKM とほぼ同程度であり 100~1,000 mcg/ml の間に多くの菌が分布しているのをみても、大量投与または局所投与における効果を期待する場合に考慮されるべき事項と思われた。

培地 pH の変化による抗菌力の変動は、VSM は KM や AKM と同様アルカリ側でその MIC は低く、このことは尿路感染症に本剤を使用する場合に特に留意するべきであり、尿の pH をアルカリ側に傾けるようにする必要があると思われる。

次に通性嫌気性菌を使用し、これを嫌気および好気条件と同時に培養し抗菌力の変動を観察したのは私たちが現在検討を試みている研究³⁾の一環であるが、これよりみると嫌気性菌に対して高い MIC を有するアミノグリコシッド系薬剤は *β-Streptococcus* をのぞき通性嫌気性菌に対しても嫌気条件でその MIC は高く、VSM も同様の成績を示している。しかし、この実験では嫌気環境を Steel-Wool 法によつたこと、すなわちその後の検討でこの方法では培地 pH が酸性側に傾くことを見出し、その影響も考慮するべきと思われる現在さらに検討中であるので *β-Streptococcus* に対する VSM の態度も含め結論は差しつかえない。

Rat の臓器内濃度および健康成人の血中、尿中濃度測定に関しては、あらかじめ各薬剤間における Rat の個体差が少ないことを確かめ各群を 2 匹とし、pH 7.8 磷酸かん衡液における標準曲線が人血清の場合にはほぼ近いことを確かめ、これを使用した。そして全く同様の操作を行なつても日を変えるとその標準曲線にはかなりの差異がみられるので各薬剤の力価を求めるときは毎回その都度その薬剤の標準曲線を作製した。これによると Rat の臓器内濃度では VSM は KM または AKM と全く同様の分布パターンを示し、VSM も他の 2 剤と同様腎排泄型の薬剤といえる。そしてその濃度は 3 薬剤ともほぼ同等であつた。

人の cross over による血中濃度、尿中濃度では AKM は 250 mg を筋注し、VSM や KM とは異なる投与量であつたが、やはり前述の成績を裏づける結果であつた。VSM は人においてはその血中濃度で 30 分と 60 分に peak を有する者があり、従がつて血中の peak は 30 分と 60 分の間にあると考えられる。これは他の 2 剤についても同様である。

VSM は KM と同様有効血中濃度は 6 時間後においてもなお持続し、投与方法および投与量はその抗菌力も考慮して KM とほぼ同じでよいと考えられるが、これはさらに副作用をも検討されて決定すべきであらう。

尿中回収率は 3 薬剤とも 6 時間目までに投与量の 70 % 以上を回収し、各時点では 3 薬剤間または個人別に

かなりのばらつきがあつたものの、尿中には VSM は KM と同様 1,000 mcg/ml 以上に高濃度に排泄され、すでに述べたようにその MIC が 100~1,000 mcg/ml の間に分布する菌種がかなりの頻度に存在することを考えると、尿路感染症に関しては KM と同様とくにその効果が期待でき、このような場合には臨床効果と薬剤感受性の不一致を少なくするためにも 1,000 mcg/ml 以上でもその MIC を測定する必要があると考える。

最後に、各臓器内濃度を測定した場合の各臓器の処理と同様の操作でその抗生不活化の程度を測定し、それを回収率として求めたが添加薬剤の濃度の変化や Rat の個体差がかなり大きく現われ、これを平均して実測値を補正することはあえて行なわなかつた。補正した成績では、AKM の臓器内濃度は KM のそれより 10 倍の高値を示すという報告⁷⁾もあるが私たちの場合はこれを仮に補正してもそれほどの高値は示さず、この 3 薬剤の各臓器移行性はお互いにそれほど差異はないものと解釈した。

III. む す び

VSM について、KM や AKM と比較して基礎的検討を行ない、次のような結果を得た。

1) 臨床材料から分離されたグラム陽性球菌 272 株、グラム陰性桿菌 411 株および当教室保存菌 21 株に対する VSM の抗菌スペクトルは他の 2 剤とほとんど同様であり、その抗菌力の一部をのぞいて $AKM > KM \geq VSM$ となるものが多く、3 者には交叉耐性が認められた。

2) 培地 pH による MIC の変化は、KM や AKM と同様で酸性側からアルカリ側に傾くにつれてその抗菌力は増強した。

3) Rat 臓器内濃度および健康成人の血中濃度、尿中排泄状況では、VSM は KM や AKM と同様尿排泄型の薬剤で腎、血液、肺の順序に分布し、肝にはわずかに移行するにすぎず 3 薬剤間にその濃度による差は少なかった。また有効血中濃度は 6 時間後もなお維持され、尿中に極めて高濃度に排泄されるので、場合によつては各種細菌に対する MIC 値は 100 mcg/ml 以上でも測定したほうが望ましいと述べた。

4) 各臓器ホモジネートによる不活化能はかなりのばらつきがあるが、だいたいにおいて肝、腎ではその回収率が悪く $AKM > VSM > KM$ の順であつた。

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で報告された。

文 献

- 1) T. SHOMURA, N. EZAKI, T. TSURUOKA, T. N. MV

- E. AKITA & T. NIIDA: Studies on antibiotic SF-733, a new antibiotic. I. Taxonomy, isolation and characterization. J. Antibiotics 18 (3) : 155~161, 1970.
- 2) 中村 功, 高平好美, 井上和義: 臨床材料からの嫌気性菌検出状況と分離株の化学療法剤感受性. 最近医学 25 (5) : 1170~1177, 1970.
- 3) 猿渡勝彦, 斉藤 厚, 井上和義, 林 愛, 餅田親子, 原 耕平, 那須 勝: 通性嫌気性菌の好気培養と嫌気培養による MIC の変動. 第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会口演. 1970.
- 4) 石山俊次, 上田 泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋 暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について. Chemotherapy 16 (1) : 98, 1968.
- 5) 上野一恵: 国産スチール・ウールによる嫌気性培養法の実際. Media Circle 59 : 279~285, 1964.
- 6) 小酒井望, 猪狩 淳, 小栗豊子: Aminodeoxykanamycin に関する 基礎的研究. Chemotherapy 17 (9) : 1650~1655, 1969.
- 7) 大久保滉, 藤本安男, 岡本緩子, 東田二郎, 後藤真清, 大景 収, 下坂幸正: Aminodeoxykanamycin の基礎的臨床的研究. Chemotherapy 17 (9) : 1969~1712, 1969.

FUNDAMENTAL STUDIES ON VISTAMYCIN

ATSUSHI SAITO, KAZUYOSHI INOUE, KATSUHIKO SAWATARI, AI HAYASHI and TIKAKO MOTIDA

Central Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

KOHEI HARA and MASARU NASU

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

The results of the studies on Vistamycin were summarized as follows:

1. A total of 683 strains of recently isolated from clinical materials and 21 standard strains were tested for their *in vitro* susceptibility to Vistamycin (VSM), kanamycin (KM) and aminodeoxykanamycin (AKM) by the plate dilution method.

The antibacterial spectrum of VSM was the same as that of KM or AKM. The antibacterial activity of VSM was not higher than that of KM and lower than that of AKM against most strains except α, β -*Streptococci*.

It was confirmed that there may be the cross-resistance among VSM, KM and AKM.

2. Minimum inhibitory concentration of VSM, KM or AKM was affected by pH of the medium for *Staphylococcus aureus* 209 P and *Escherichia coli* NIHJ. Antibacterial activities of these three drugs were more effective in alkaline medium.

3. Tissue concentration of VSM in rats after intramuscular injection (20 mg/kg) was measured by means of cup plate method using *Bacillus subtilis* ATCC-6633 as test organism, and it was almost equal to that of KM or AKM. The kidney showed the highest concentration, and the other organs exhibited the concentrations as follows in order of blood, lung and liver, among which the latter's concentration was especially poor.

The serum peak levels (21.9 mcg/ml) in 5 healthy humans (500 mg, I.M.) was attained on an average 1 hour after the administration, then dropped to 3.5 mcg/ml after 6 hours, indicating yet thus the higher values.

The urinary recovery rate of VSM, KM or AKM was more than 70% on an average within 6 hours.