

小児科領域における新邦製抗生剤 Vistamycin に関する
基礎的、臨床的研究

中 沢 進・岡 秀・佐藤 肇・今井重信・望月保則

都立荏原病院小児科, 昭和大学医学部小児科

近岡秀次郎

高津中央病院小児科

新井藏吉

昭和大学中検細菌部

アミノ配糖体系抗生物質に属する Vistamycin (VSM) は *Sreptomycetes ribosidificus* から作られ, kanamycin (KM), aminodeoxykanamycin (AKM) に続いて発見された国産新抗生剤であり, 抗菌性の面では kanamycin に類似し, 耐性獲得株をふくむグラム陰, 陽性球, 桿菌類におよぶ広い抗菌性を有している。

本剤はアミノ配糖体系抗生剤であり, 従来臨床的に使用されているこの種製剤に比較して小動物に対する基礎的実験成績からではあるが聴器ならびに腎臓に対する副作用の少ないことが証明されており, この点今後の臨床的な使用にあつての大きな期待がかけられている。

今回は本剤を使用しての小児科領域における基礎的, 臨床的成績の一端に就いて報告する。

基礎的成績

1) 各種細菌に対する MIC 測定成績

MIC の測定法は化学療法学会法による劃線平板培養法によつた。ブ菌, 病原大腸菌, 赤痢菌等では普通寒天平板培地を, 肺炎菌では 10% 馬血液寒天平板培地を使用した。

a) 肺炎菌 (10 株) (第 1 表)

VSM では 0.19~0.39 mcg/ml 間に分布し, AKM, KM の 0.08~0.39 mcg/ml の MIC に比較して大差をみなかつた。また耐性株は発見されなかつた。

b) コアグラゼ陽性ブ菌 (35 株) (第 2 表)

表 1 肺炎菌に対する VSM, KM, AKM の MIC 比較

| 株数 | 抗 生 剤 | MIC (mcg/ml) | | | | |
|----|-------|--------------|------|------|------|------|
| | | 0.08 | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 |
| 10 | AKM | 2 | 4 | 4 | | |
| | KM | 1 | 4 | 5 | | |
| | VSM | | 3 | 7 | | |

1.56~3.12 mcg/ml で KM の MIC に類似し, 耐性株はなかつたが, AKM に比較してやや劣っている感がある。

c) 病原大腸菌 (40 株) (第 3 表)

表 2 「コ」陽性「ブ」菌に対する VSM, KM, AKM の MIC 比較

| 株数 | 抗 生 剤 | MIC (mcg/ml) | | |
|----|-------|--------------|-----------|------|
| | | 0.78 \geq | 1.56 | 3.12 |
| 35 | AKM | 35 100% | | |
| | KM | 5 | 29 97% | 1 |
| | VSM | | 24 70% | 11 |

表 3 病原大腸菌に対する VSM, KM, AKM の MIC 比較

| 株数 | 抗 生 剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | |
|----|-------|--------------|------|------|------|----|-----------|--|
| | | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 \leq | |
| 40 | AKM | 9 | 21 | 8 | 2 | | | |
| | KM | 3 | 34 | 2 | 1 | | | |
| | VSM | | 12 | 24 | 2 | 2 | | |

表 4 赤痢菌に対する VSM, KM, AKM の MIC 比較

| 株数 | 抗 生 剤 | MIC (mcg/ml) | | | | |
|----|-------|--------------|------|------|----|-----------|
| | | ≤ 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 \leq |
| 49 | AKM | 1 57.1% | 27 | 21 | | |
| | KM | 4 75.5% | 33 | 12 | | |
| | VSM | | 1 | 12 | 32 | 4 |

表5 VSM 筋注後の学童血中濃度, 尿中排泄成績 (約 20 mg/kg 筋注時)

| 年齢, 性 | 体重 (kg) | 血 中 濃 度 (mcg/ml) | | | | 注射後7時間までの尿中排泄率 (%) |
|----------|---------|------------------|-------|------|------|--------------------|
| | | 30分 | 3時間 | 5 | 7 | |
| 8年7ヵ月 ♂ | 23.5 | 16.5 | 25 | 1.65 | 0.35 | 83 |
| 9年 ♀ | 32 | 29 | 15.4 | 3.0 | 0.26 | 50 |
| 9年8ヵ月 ♂ | 38 | 18 | 12 | 7.4 | 1.7 | 67 |
| 12年6ヵ月 ♂ | 47 | 21.5 | 13 | 6.3 | 3.5 | 67 |
| 平 均 | | 21.25 | 13.85 | 4.6 | 1.45 | 66.7% |

表6 VSM 筋注後の学童血中濃度 (4名)

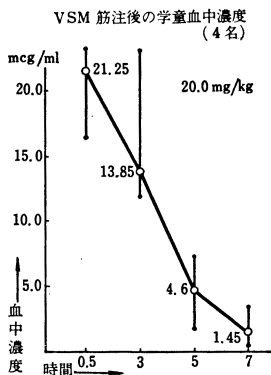
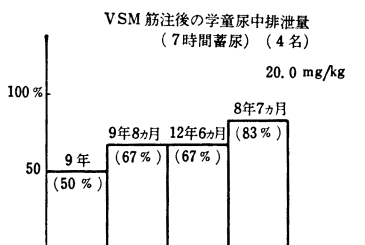


表7 VSM 筋注後の学童尿中排泄量 (7時間蓄尿) (4名)



大半 3.12~6.25 mcg/ml 間に分布し, 感性態度は KM に類似しているが, AKM に比較してやや劣っていた。

d) 赤痢菌 (49 株) (第4表)

大半 6.25~25.0 mcg/ml に分布していたが, 49 株中 50.0 mcg/ml ≤ の 4 株がみられた。AKM, KM では全株が ≤ 3.12~12.5 mcg/ml に分布していた。

2) 血中濃度測定成績 (第5, 6表)

検定菌, *Bacillus subtilis* PCI 219 株の芽胞液, 測定法は感性検査用寒天平板対 Disk 法 (ただし全血使用) によった。

Standard 用の稀釈液としては pH 7.0 のリン酸緩衝

液を使用した。

今回の成績は学童期の小児に 20.0 mg/kg 筋注後 30 分, 3, 5, 7 時間目の全血濃度について測定したものである。

血中濃度の peak は 30 分目にあり, 7 時間目まで測定可能な血中濃度が持続した。

3) 尿中排泄量測定成績 (第5, 7表)

測定法は血中濃度の場合と同様に行なった。

血中濃度の測定を行なった同一小児について注射後 7 時間までの排泄量について測定しているが排泄率は 50~83% 間に分布し, KM, AKM と同様排泄率は良好であつた⁽¹⁾⁽²⁾。

臨床成績

小児感染症 12 種類, 計 59 例を抗生剤としては VSM の筋注を主体として治療を行なった成績である。表中にある臨床効果の判定は以下の基準によつたものである。

著効(++)……VSM 使用開始後 3 日以内に主症状消失
有効(+)……4~5 日以内に主症状消失

(ただし肺炎, 膿胸では 7~8 日以内に消失)

疑問……………臨床効果判定不能

(a) 気管支肺炎……20 例 (第 8, 9 表)

生後 2 年以下の乳児例 8, 他は幼児, 低学童期の症例である。

VSM の筋注は約 30~50.0 mg/kg/日 を 2 回に分割 5~11 日間の継続使用 (計 1.2~9.5 g) を行なつているが, 4 日以内に胸部所見の著しく好転したもの 2 例, 5~7 日以内 (有効例) 16 例, 2 例のみが 7~8 日以後も胸部所見は残存した (有効率 90%)。

以上の症例中には喀痰培養によつてブ菌, 溶連菌などの証明されたものもあつたが, これらの症例に対しても VSM の筋注は奏効した。20 例の VSM 対細菌性肺炎の治療成績からみて気管支などに比較してやや多量に使用する必要があることが明かにされた。

表8 VSM 筋注による小児肺炎治療概況

| No. | 年齢, 性 (kg) | VSM 投与法 | | | | | 主症状 好転の 数 | 起 因 菌, 感 性 態 度 | 臨床 効果 | 副作用 | |
|-----|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|--|----------|-----|-----|
| | | 1回 (g) | 1日 注 射 (回) | 1日 量 (g) | 注 射 日数 (日) | 使用 総量 (g) | | | | | |
| 1 | 2カ月♀ (4.8) | 0.1 | 2 | 0.2 | 6 | 1.2 | 4 | 黄色ブ菌, PC(+), SM(##), TC(+), CP(##), EM(##), KM(##) | + | - | |
| 2 | 11カ月♀ (9.0) | 0.2 | 2 | 0.4 | 10 | 4.0 | 6 | | + | - | |
| 3 | 1年♂ (10.0) | 0.25 | 2 | 0.5 | 7 | 3.5 | 5 | 黄色ブ菌, PC(+), SM(+), TC(+), CP(+), EM(##), KM(##) | + | - | |
| 4 | 1年2カ月♀ (9.5) | 0.2 | 2 | 0.4 | 9 | 3.6 | 6 | 黄色ブ菌, PC(+), SM(+), TC(+), CP(##), KM(##) | + | - | |
| 5 | 1年2カ月♂ (9.0) | 0.25 | 2 | 0.5 | 10 | 5.0 | 6 | | + | - | |
| 6 | 1年2カ月♂ (11.0) | 0.5 | 1 | 0.5 | 9 | 4.5 | ? | | ? | - | |
| 7 | 1年4カ月♀ (10.0) | 0.25 | 2 | 0.5 | 6 | 3.0 | 5 | | + | - | |
| 8 | 1年10カ月♂ (11.0) | 0.25 | 2 | 0.5 | 7 | 3.5 | 5 | 白色ブ菌, PC-G(+), SM(##), TC(##), CP(##), KM(##) | + | - | |
| 9 | 2年11カ月♂ (16.0) | 0.2 | 2 | 0.4 | 6 | 2.4 | 5 | 黄色ブ菌, PC-G(+), SM(##), TC(##), CP(+), KM(##) | + | - | |
| 10 | 3年7カ月♀ (16) | 0.25 | 2 | 0.5 | 8 | 4.0 | 4 | | + | - | |
| 11 | 4年1カ月♀ (15) | 0.5 | 2 | 1.0 | 5 | 5.0 | 5 | 溶連菌, PC-G(+), SM(##), TC(##), CP(##), EM(##), KM(##) | + | - | |
| 12 | 5年♀ (16.5) | 0.25 | 2 | 0.5 | 8 | 4.0 | 5 | | + | - | |
| 13 | 5年2カ月♀ (16) | 0.25 | 2 | 0.5 | 10 | 5.0 | 5 | 溶連菌(+), 黄色ブ菌(##) ヘモフィルス(##) | + | - | |
| 14 | 5年4カ月♂ (18) | 0.5 | 1~2 | 0.5~ 1.0 | 11 | 9.5 | 6 | 同 上 | + | - | |
| 15 | 5年6カ月♀ (15) | 0.5 | 1 | 0.5 | 8 | 4.0 | 6 | 同 上 | + | - | |
| 16 | 5年7カ月♂ (23) | 0.25 | 2 | 0.5 | 10 | 5.0 | 6 | | + | - | |
| 17 | 6年♀ (18) | 0.25 | 2 | 0.5 | 7 | 3.5 | 6 | | + | - | |
| 18 | 6年5カ月♀ (21) | 0.25 | 2 | 0.5 | 8 | 4.0 | ? | | ? | - | |
| 19 | 6年5カ月♂ (20) | 0.5 | 2 | 1.0 | 7 | 7.0 | 5 | | + | - | |
| 20 | 6年6カ月♂ (17) | 0.5 | 2 | 1.0 | 8 | 8.0 | 5 | 黄色ブ菌(##), ヘモフィルス(##) | + | - | |
| 計 | 20 例 | 0.1 ~ 0.5 | 1~2 | 0.2 ~ 1.0 | 5 ~ 11 | 1.2 ~ 9.5 | | | + | + | -19 |

(b) 肺炎菌性膿胸……2例(第10, 11, 12, 13, 14表)

最近の小児膿胸の大半はブ菌性のものであり今回の肺炎菌性膿胸は最近では稀な症例である。2例とも来院の数日前から39~40℃前後の弛張性高熱が持続、頻発の咳嗽、呼吸促迫、胸痛、腹痛、腹壁の緊張感等を主訴として来院した症例であり、以上の所見の外、胸部の

患側呼吸音はほとんど消失、打診上明かな濁音が証明され、さらにレントゲン検査による陰影像等から肋膜炎の疑いで胸腔穿刺を行ない、採取した膿汁の確認によつて、1例(4年5ヵ月♂)は左側、他の1例(6年♀)は右側膿胸と診定されている。以上の2例の膿汁培養によつて肺炎双球菌が純培養状に証明され、これらの肺炎菌

表 9

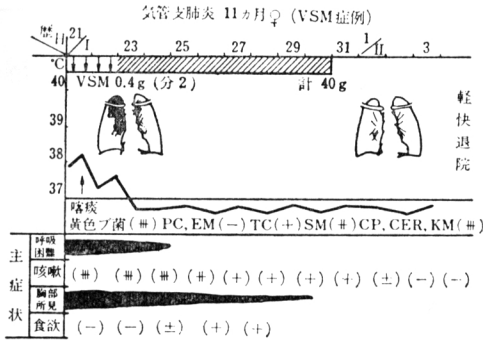


表 12

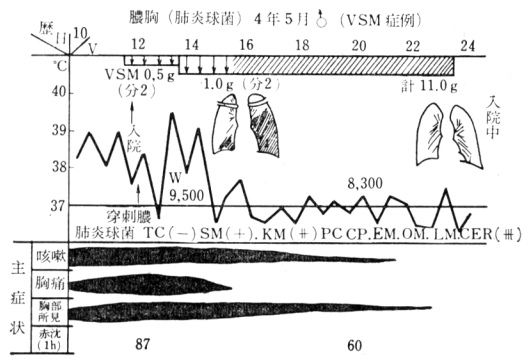


表 10

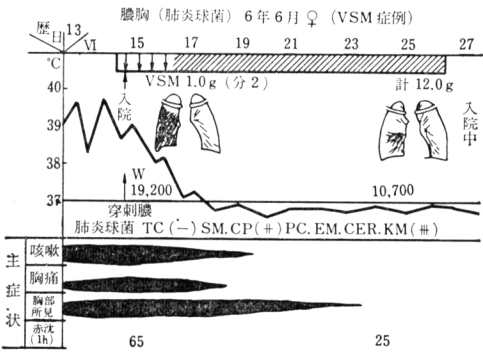


表 13-1 4年5ヶ月♂ 左側膿胸 (VSM 治療開始時)

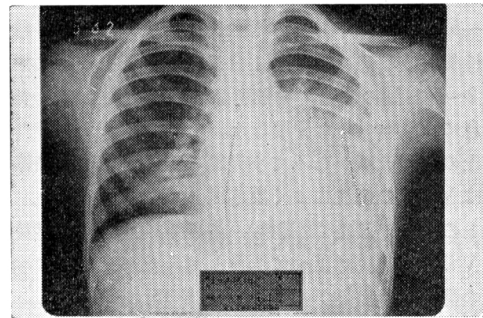


表 11-1 6年6ヶ月♀ 右側膿胸 (VSM 治療開始時)

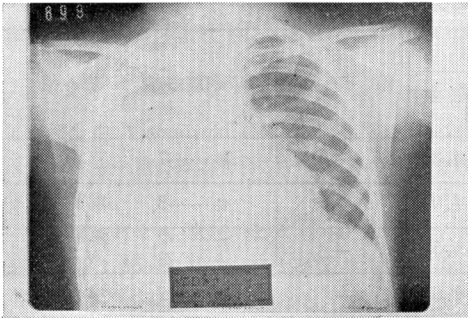


表 13-2 (VSM 治療後)

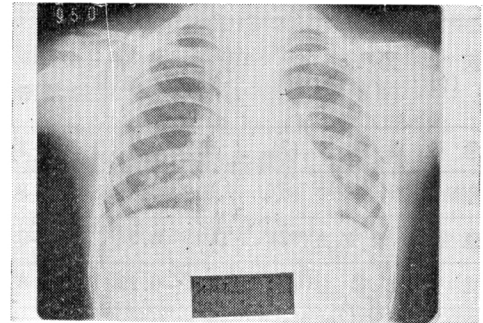
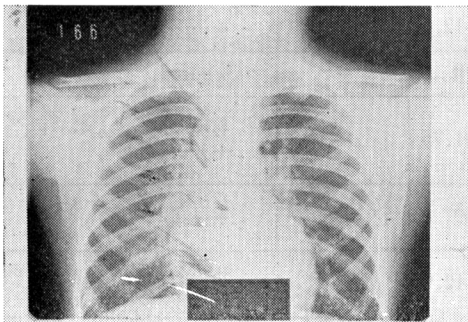


表 11-2 (VSM 治療後)



は Disk による感性検査上, KM に対していずれも感性であつた。

VSM は入院当日以来 0.5~1.0g を 1 日量として使用 (約 50.0 mg/kg), 2 例とも連続筋注を行なつてゐるが, 以上の VSM 筋注によつて 5~6 日目から平温に復し, 8~9 日目には胸腔中の膿汁も著しく減少し, 以後の再発もなく, 順調に経過し, 一般症状も好転し治癒に向つてゐる。以上の 2 例は VSM の筋注のみで治療し, 胸腔内注入は併用してゐない。また VSM 治療前後に行なつた S-GOT, GPT にも異常所見をみてゐない。

表 14 VSM 筋注による小児肺炎菌性膿胸治療概況

| No. | 年 齡, 性 (kg) | VSM 投 与 法 | | | | | 主 症 状 好 転 までの 日 数 | 起 因 菌, 感 性 態 度 | 臨 床 効果 | 副 作 用 |
|-----|------------------|------------|---------------|-----------|-------------|-------------|-------------------|---|--------|-------|
| | | 1 回 (g) | 1 日 の 注 射 (回) | 1 日 量 (g) | 注 射 日 数 (日) | 使 用 総 量 (g) | | | | |
| 1 | 4 年 5 ヶ 月 ♂ (16) | 0.25 ~ 0.5 | 2 | 0.5 ~ 1.0 | 12 | 11.0 | 6 | 肺炎菌(+) (穿刺液) PC-G(##), SM(+), TC(-), CP(##), EM(##), CER(##), KM(+) | + | - |
| 2 | 6 年 ♀ (20) | 0.5 | 2 | 1.0 | 12 | 12.0 | 6 | 肺炎菌(+) (穿刺液), PC-G(+), SM(+), TC(+), CP(+), EM(##), CER(##), KM(##) | + | - |

以上の症例の外, 急性扁桃炎では VSM 10~20.0 mg/kg 1 日 1 回, 2~3 日, 義膜に高熱を伴ない, 咽頭粘液培養上黄色ブ菌の証明率の高かつた急性腺窩性扁桃炎では約 20.0 mg/kg/日 前後 2~5 日間の使用で全例が 3~5 日以内に下熱とともに局所所見も著しく好転した急性気管支喘息に対する 1 日量もほぼ上記疾患に類似し, 2~7 日間の使用で胸部所見は全例消失した。気管支喘息には steroid を併用した。

以上の治療成績からみて小児期の上, 下気道呼吸器感染症は VSM の筋注によく反応するようである。

以上の外淋巴節炎(ブ菌性), 各種下痢症, 尿路感染症等も VSM の筋注によつて治療してみたが, 満足すべき結果の得られた症例が多かつた (第 15, 16 表)。

表 15

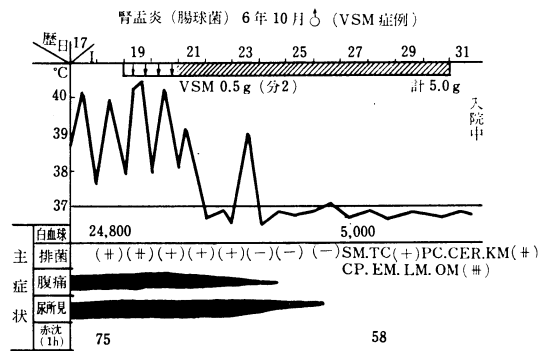


表 16 VSM 筋注による小児疾患治療成績

| 疾 患 名 (例 数) | VSM 筋 注 法 | | | 副 作 用 | 臨 床 効 果 |
|--|-----------|---------|-------------|-------|---------------------------------|
| | 1 日 量 (g) | 使 用 日 数 | 使 用 総 量 (g) | | |
| 急 性 扁 桃 炎 (7) | 0.2—0.4 | 2—3 | 0.4—0.8 | — | ##……7 |
| 急性腺窩性扁桃炎 (6) | 0.2—0.5 | 3—8 | 0.6—4.0 | — | ##……3, +……3 |
| 急 性 気 管 支 炎 (12) | 0.15—0.5 | 3—9 | 0.6—4.5 | — | ##……2, +……8 ?……2 |
| 気 管 支 喘 息 (3) | 0.2—0.25 | 3—8 | 0.6—2.0 | — | ##……2, ?……1 |
| 気 管 支 肺 炎 (20) | 0.2—1.0 | 5—11 | 1.2—9.5 | — | ##……2, +……16 ?……2 |
| 膿 胸 (2) | 0.5—1.0 | 12 | 11.0—12.0 | — | +……2 |
| 淋 巴 節 炎 (2) | 0.2 | 4 | 0.8 | — | ##……1, ?……1 |
| 感 冒 性 下 痢 症 (3) 病 原 大 腸 菌 下 痢 症 (1) Salmonella 症 (1) | 0.1—0.25 | 3—10 | 0.6—1.75 | — | ##……3, +……1 カ……1 |
| 腎 盂 炎 (1) 腎 盂 膀 胱 炎 (1) | 0.5 | 10 | 5.0 | — | +……2 |
| 計 59 例 | 0.1—1.0 | 2—10 | 0.4—12.0 | — | ##……20 +……32 } 88.1% ?……7 |

表 17 VSM 筋注小児の S-GOT, GPT 検査成績に及ぼす影響

| 年齢, 性 | 体重 (kg) | 疾患名 | VSM 投与法 | | VSM 使用後 S-GOT, GPT 検査までの日数 | S-GOT | | S-GPT | |
|---------|---------|--------|----------|----------|----------------------------|-------|----|-------|----|
| | | | 1 日量 (g) | 使用日数 (日) | | 前 | 後 | 前 | 後 |
| 5 カ月♀ | 6.0 | 急性気管支炎 | 0.5 | 7 | 10 | 22 | 24 | 18 | 16 |
| 7 カ月♂ | 7.0 | | 0.5 | 3 | 7 | 20 | 19 | 18 | 16 |
| 1年1ヵ月♂ | 10.0 | | 0.5 | 6 | 7 | 22 | 22 | 22 | 16 |
| 3 年 ♀ | 12.5 | | 0.5 | 9 | 9 | 19 | 22 | 17 | 18 |
| 2 カ月♀ | 4.8 | 気管支肺炎 | 0.2 | 6 | 6 | 21 | 20 | 19 | 16 |
| 11 カ月♀ | 9.0 | | 0.4 | 10 | 10 | 26 | 25 | 22 | 22 |
| 1年2ヵ月♀ | 9.5 | | 0.4 | 9 | 9 | 19 | 18 | 15 | 14 |
| 1年2ヵ月♂ | 9.0 | | 0.5 | 10 | 10 | 21 | 22 | 18 | 16 |
| 2年11ヵ月♂ | 16.0 | | 0.4 | 6 | 10 | 22 | 21 | 19 | 18 |
| 5 年 ♀ | 16.5 | | 0.5 | 8 | 8 | 22 | 24 | 18 | 17 |
| 5 年 ♀ | 16.0 | | 0.5 | 10 | 10 | 21 | 21 | 18 | 16 |
| 6 年 ♀ | 18.0 | | 0.5 | 8 | 10 | 26 | 24 | 21 | 22 |
| 6 年 ♂ | 21.0 | | 0.5 | 8 | 8 | 18 | 20 | 12 | 14 |
| 6年6ヵ月♂ | 17.0 | 1.0 | 8 | 9 | 21 | 22 | 18 | 17 | |
| 4年5ヵ月♂ | 16.0 | 膿 胸 | 0.5—1.0 | 12 | 10 | 31 | 30 | 27 | 27 |
| 6 年 ♀ | 20.0 | | 1.0 | 12 | 12 | 32 | 28 | 23 | 20 |

副作用に関する検討 (第 17 表)

VSM 筋注開始時と筋注継続 6~12 日後の S-GOT, GPT の変化を 16 例について検査してみたが異状上昇のある症例は認められなかった。また聴力, 血液, 尿検査成績等にも全例に異状所見の出現を認めていない。

総括ならびに結び

新邦製抗生剤 Vistamycin (VSM) を使用しての小児科領域における一連の検討を行ない, 以下の成果を収めることができた。

1) 肺炎菌に対する MIC は 0.19~0.39, コアグラセ陽性ブ菌 1.56~3.12, 病原大腸菌 3.12~6.25, 赤痢菌 6.25~25.0 mcg/ml 間に分布し, 以上の菌種に対しては耐性株はほとんど発見されなかった。

2) 筋注後の血中濃度の peak は 30 分目にあつて非常に高く, 7 時間目まで測定可能な血中濃度が持続した。

3) 尿中には注射後 7 時間までに投与量の 50~83% が活性の状態で排泄された。

4) 小児感染症 12 種類 59 例に対する本剤の有効率は 88.1%, 1 日の使用量は急性扁桃炎, 腺窩性扁桃炎, 急性尿路感染症等では 20.0 mg/kg 前後, 肺炎, 膿胸などでは 40~50.0 mg/kg で, この投与量は KM の小児急性感染症に対する使用量に近似した成績であつた。

5) 59 例中には常用抗生剤耐性菌 (ブ菌, 大腸菌など) の証明された症例がかなりふくまれていたが, これらの病型に対しても VSM の筋注は奏効した。

6) 今回の治療症例, 全例に血液, 尿, 肝機能, 聴力検査上特記すべき副作用には遭遇しなかった。

(以上の内容の一部は昭和 45 年 10 月, 第 17 回東日本化学療法学会において報告した。)

文 献

- 1) 中沢 進, 岡 秀, 佐藤 肇: Kanamycin の小児感染症に対する治療成績, Chemotherapy 11, Supl. 1963.
- 2) 中沢 進, 佐藤 肇, 遠藤 一: 小児科領域における Aminodeoxykanamycin に関する研究. Chemotherapy 17 (9), 1969.

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC VISTAMYCIN IN THE FIELD OF PEDIATRICS

SUSUMU NAKAZAWA, SHU OKA, HAJIME SATO, SHIGENOBU IMAI
and YASUNORI MOCHIZUKI

Clinic of Pediatrics, Tokyo Ebara Municipal Hospital and
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Showa University

SHUJIRO CHIKAOKA

Clinic of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

KURAKICHI ARAI

Department of Bacteriology, Central Laboratory, Showa University

A series of investigations has been performed on Vistamycin (abbr. VSM), a new Japanese antibiotic, in the field of pediatrics, and the results were obtained as follows:

1) The M.I.C. (minimum inhibitory concentration) of VSM was 0.19–0.39 mcg/ml against *Pneumococcus*, 1.56–3.12 mcg/ml against coagulase-positive *Staphylococcus*, 3.12–6.25 mcg/ml against pathogenic *Escherichia coli*, and 6.5–25.0 mcg/ml against *Shigella dysenteriae*. It was scarcely possible to find the resistant strains among the above species.

2) As to the VSM blood concentration after its intramuscular injection, the very high peak was obtained after 30 minutes of the administration, and the concentration maintained to be measurable unit 7 hours later.

3) As for the VSM excretion after its injection, 50–83% of the administered amount was excreted at an active state in urine within 7 hours.

4) As to the clinical effect of VSM, the effective ratio obtained was 88.1% for 59 cases including 12 kinds of infantile infection. A daily dose of 20.0 mg/kg VSM for acute tonsillitis, lacunar tonsillitis and acute urinary tract infection, and that of 40.0–50.0 mg/kg VSM for pneumonia and pyothorax exhibited a similar result to the usual dose of KM for acute infections of children.

5) There included several cases which proved the usual antibiotics resistant strains of *Staphylococcus* and *Escherichia coli* among 59 cases. The cases of the kind responded well to the intramuscular injection of VSM.

6) No noticeable side effect of VSM was encountered, as the tests were made on blood, urine, hepatic function and auditory acuity throughout all the cases treated.