

Sisomicin の基礎的, 臨床的研究

武田 元・庭山昌俊・岩永守登・蒲沢知子・田中 容・木下康民

新潟大学第二内科

川島士郎

新潟県立津川病院内科

高頭正長

厚生連長岡中央総合病院内科

Sisomicin は米国シュering社で開発された新しいアミノ配糖体系抗生剤で, *Micromonospora inyoensis* より産生され, 化学構造式は Gentamicin C_{1a} に極めて類似している。

本剤の試験管内での抗菌スペクトルは広範囲で, *Serratia* を除く各種のグラム陰性桿菌に対して Gentamicin (GM) と同等もしくはそれ以上の抗菌力を有している。¹⁾

毒性の種類は従来のアミノ配糖体系抗生剤と同じで, 腎と聴器に対する毒性を有する。

私共は Sisomicin の腎毒性, Carbenicillin (CBPC) や Sulbenicillin (SBPC) による不活化, 臨床効果について検討したので報告する。

I. 腎 毒 性

Sisomicin と GM の腎毒性を比較する目的で, 1 群 3羽の家兎を用い, 1) Sisomicin 100 mg/kg 筋注群と 2) GM 100 mg/kg 筋注群の 2 群に分け, 10日間連日筋注を行ない, 体重変動, 尿所見, BUN, 血清クレアチニン, 腎組織像について比較した。

1) 体重変動: 毎日1回一定時間に体重を測定した。Fig. 1 の如く, Sisomicin 筋注群では体重変動がほとんどなかったが, GM 筋注群では1羽が4日後に死亡し, 他の2羽は実験後半より明らかな体重減少を認めた。

2) 尿所見: 連日蓄尿し, ヘマコンビスティックスを用いて蛋白尿と血尿の有無を調べた。Sisomicin 筋注群では1羽に実験途中で++の蛋白尿を認めたが, ほとんどが+以下で, 血尿もほとんどみられなかった。GM筋注群では, 実験途中で死亡した1羽で注射開始2日後より++の蛋白尿を認め, 他の2羽では実験後半に++以上であった。また, 1羽に実験後半に++の血尿を認めた。

3) BUN, 血清クレアチニン: 注射開始前, 注射開始5, 10日後に耳動, 静脈より採血し, BUN と血清クレアチニンを測定した。

Sisomicin 筋注群では3羽共に10日後のBUNが極く軽度上昇していたが, 30 mg/dl 以下であり, 血清クレアチニンは全く上昇を認めなかった。GM 筋注群では, 実験終了時まで生き残った2羽において10日後のBUNは著明に上昇し, 92と72.5 mg/dl であった。また, 血清クレアチニンも10日後に上昇を認め, 8.5と2.6 mg/dl であった。

4) 腎組織像: 10回目の筋注施行の1日後に家兎を屠殺し, 両腎を摘出した。PAS と HE 染色を施し, その光顕像を比較した。

Sisomicin 筋注群では皮質の一部の尿細管上皮細胞に空胞化を認め, 尿管腔には尿管柱が散在していた。GM 筋注群のうち, 実験開始4日後に死亡した1羽では皮質の尿細管上皮細胞はほとんど壊死に陥っていた。10日後の血清クレアチニンが8.5 mg/dl であった1羽では, 皮質の尿細管上皮細胞の空胞化が著明で, 壊死に陥っているところがかかりみられた。残りの1羽でも尿細管上皮細胞の壊死がみられたが, 上記の2羽に比べて極めて少なかった。

以上の成績より, 家兎における Sisomicin の腎毒性は GM よりも弱いことが明らかとなった。

II. CBPC や SBPC による Sisomicin の不活化

pH 7.8 の 1/15 M-PBS で Sisomicin と CBPC または SBPC を稀釈し, 最終濃度が Sisomicin 10 µg/ml, CBPC や SBPC 200 µg/ml となるように混合溶液を作製し, 37°C で経時的に保温した後に薄層カップ法を用いて Sisomicin の活性残存率を調べた。検定菌として CBPC や SBPC に高度耐性で, Sisomicin に好感受性の臨床分離の *Klebsiella pneumoniae* 竹内株を用いた。

Fig. 2 の如く, 保温後12時間頃から Sisomicin の活性低下がみられ, CBPC と混合した場合には, 24時間後の Sisomicin の活性残存率は63%, 48時間後では38.5%であった。SBPC と混合した場合にはほぼ同様の成

Fig. 1 The nephrotoxicity of Sisomicin and Gentamicin in rabbits

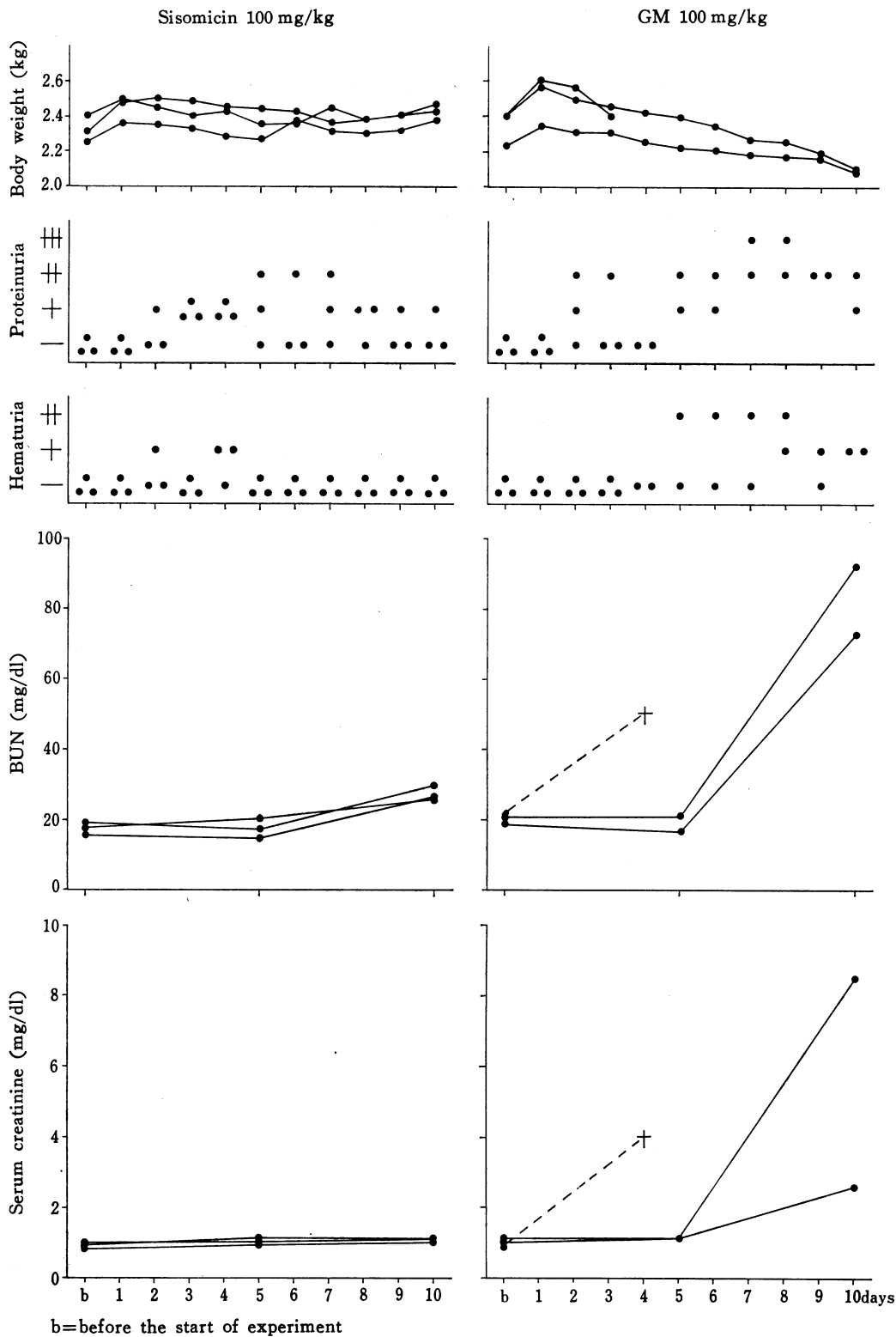
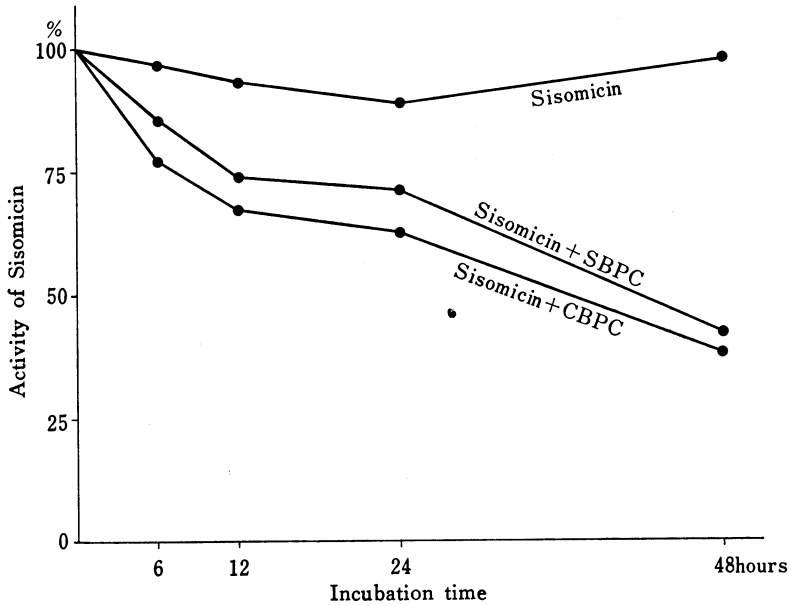


Fig. 2 The inactivation of Sisomicin by Carbenicillin or sulbenicillin



續で、24時間後で70.7%，48時間後で41.8%であった。

III. 臨床成績

私共は Table 1 の如く呼吸器感染症3例，尿路感染症2例，細菌性心内膜炎1例の計6例に Sisomicin を使用した。

症例1：昭和48年頃より咳嗽，喀痰が続いており，51年8月より体動時に息切れ，動悸を認めるようになったために，52年1月に慢性気管支炎の診断で入院した。喀痰培養でグラム陰性桿菌と *Streptococcus pneumoniae* を分離し，1月26日より Sisomicin 150 mg/日の筋注を開始した。その後，膿性痰が膿粘性となり，去痰が容易となった。また，入院時2+であった CRP が2月2日には陰性となり，赤沈も改善した。

症例2：26年に肺結核症に罹患し，32年まで入院を続け，人工気胸術や化学療法を受けた。5，6年前より体動時に息切れ，動悸が出現し，51年12月下旬より喘鳴，咳嗽，喀痰，呼吸困難が持続した。漸次呼吸困難が増強してきたために52年2月7日に受診し，直ちに入院した。診断は二次性気管支拡張症，代償性肺気腫，硬化性肺結核症で，喀痰培養において *Streptococcus pneumoniae* を分離した。2月8日より Sisomicin 150 mg/日の筋注を開始し，10日より Cephalotin (CET) 4 g/日の点滴静注を併用したところ自覚症状は改善した。

症例3：51年6月25日に急性前骨髄球性白血病の診断で入院した。入院時より発熱が持続し，胸部X線写真で左上肺野に肺炎様陰影を認めた。28日より GM 200~240 mg/日，SBPC 15~20 g/日，Cefazolin (CEZ) 12

g/日の併用を試みた。喀痰より *Enterobacter* が分離されたために7月3日より CEZ を Doxycycline 200 mg/日に変更した。しかし，解熱傾向をみず，胸部X線写真で陰影の拡大を認め，喀痰培養で *Enterobacter* と *Klebsiella* を分離したので，7月11日より Sisomicin 225 mg/日，CBPC 15~30 g/日，CEZ 12 g/日の併用に変更した。また，原病の治療により白血球数は 1,000/mm³ 以下に減少し，好中球はほとんどみられなかった。7月下旬より白血球数が 1,000/mm³ 以上となり，好中球が増加してくると共に解熱傾向を認めたが，胸部X線写真では左中肺野に空洞形成がみられた。しかし全体として陰影は縮少し，8月上旬には完全に解熱した。8月15日に CBPC の投与を中止し，9月3日には CEZ の投与も中止した。Sisomicin は9月4日より 150 mg/日に減量され，18日で抗生物質療法を終了した。8月下旬より赤沈は正常化し，9月下旬には CRP は陰性化した。その後の経過は順調で，白血病は不完全ではあるが寛解に導かれ，12月26日に退院した。

症例4：33年に糖尿を指摘され，37年に糖尿病の診断で経口剤やインシュリンの治療を受けていたが，50年12月頃よりコントロールが不良となった。51年4月中旬よりしばしば高熱が出現するようになり，6月22日に入院した。入院時の中間尿培養で 10⁸/ml の大腸菌を認め，尿中の antibody-coated bacteria は陽性であった。6月28日より7月21日まで Nalidixic Acid (NA) 2 g/日を投与し，細菌尿は一旦消失したが膿尿は持続した。7月29日に中間尿培養で再び有意の数の大腸菌を分離し，

Table 1 Clinical evaluation of Sisomicin

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Sisomicin			Other antibiotics combined with Sisomicin	Clinical effect
								Daily dose	Route	Duration		
1	T. S.	43	M	52.0	Chronic bronchitis		Gram negative rod <i>Strept. pneumoniae</i>	75 mg × 2	i. m.	14 days		+
2	T. I.	65	M	54.5	Bronchiectasia		<i>Strept. pneumoniae</i>	75 mg × 2	i. m.	14 days	Cephalotin	?
3	T. M.	51	M	45.6	Lung abscess	Acute leukemia	<i>Enterobacter Klebsiella</i>	75 mg × 3 75 mg × 2	d. i. d. i.	54 days 16 days	Carbenicillin Cefazolin	+
4	F. N.	43	F	44.0	Pyelonephritis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	50 mg × 2	i. m.	12 days		+
5	K. S.	68	F	50.0	Pyelonephritis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	50 mg × 2	i. m.	16 days		+
6	Y. S.	43	F	47.5	Bacterial endocarditis	Aortic valve replacement	<i>Enterobacter</i>	75 mg × 3	i. m.	38 days	Carbenicillin	+

8月2日より Sisomicin 100 mg/日を筋注し、細菌尿と膿尿が消失したので12日間で治療を終了した。

症例5：約10年前より糖尿病の診断で治療を受け、4年前に脳卒中発作があり、以後高血圧が続いていた。51年8月下旬より食欲不振、口渇感、多尿、全身倦怠感を認め、9月7日に受診した。検尿で膿尿を認め、中間尿培養において 10^7 /ml の大腸菌を分離した。外来で NA 2,250 mg/日を投与されていたが、9月28日に入院し、3日間連続の中間尿培養で大腸菌 10^7 /ml を分離した。10月2日より Sisomicin 100 mg/日を筋注し、4日には細菌尿が消失しており、膿尿も改善したために、16日間で治療を終了した。その後3回の中間尿培養では大腸菌は分離されず、有意の細菌数を認めなかった。

症例6：10才頃に心雑音を指摘され、36才時に大動脈弁狭窄と診断され、手術を勧められた。51年5月25日に胸部外科で大動脈弁置換術を受けた。9月8日より悪寒戦慄を伴う高熱が出現し、10日に胸部外科へ入院した。13日の血液培養で *Enterobacter* が分離され、細菌性心内膜炎が疑われ、21日に転科してきた。直ちに PC-904 7 g/日を投与し、経過良好に思えたが、28日より全身の発疹、発熱が出現し、29日に投与を中止した。その後の血液培養で再び *Enterobacter* を分離し、10月5日より Sisomicin 225 mg/日を筋注し、20日より CBPC 14 g/日を併用した。その後の経過は順調で、38日間で治療を終了した。抗生物質の投与中止後の血液培養では菌は分離されず、12月8日に退院した。

以上の如く、私共は6例に Sisomicin を使用し、5例に有効と判定した。

IV. 副作用

全例に耳鳴、眩暈、聴力障害、歩行障害などの聴器障害による症状や発疹、drug fever などは認められなかった。また、Sisomicin 投与前後の検査成績は Table 2 の如くで、検血、検尿、BUN、血清クレアチニン、肝機能に異常な変化を認めなかった。

V. 考 按

Sisomicin の化学構造式は Gentamicin C_{1a} に極めて類似しており、4', 5'の位置が二重結合であるか否かが異なるのみである²⁾。ヒトにおける血中動態や尿中回収率も GM とほぼ等しい³⁾。

動物における腎毒性については Robbins ら⁴⁾の報告があるが、それによれば、ラットでは Sisomicin は GM よりも尿細管細胞の障害は強く、犬では両者による障害はほぼ等しかった。私共が行なった家兎における腎毒性実験では、Sisomicin の方が GM よりも明らかに尿細管細胞障害が弱かった。私共が過去に行なった家兎におけるアミノ配糖体系抗生剤の腎毒性実験の成績を比

Table 2-1 Laboratory data before and after the Sisomicin therapy

No.	Case	WBC		Eosinophil (%)		RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Urine					
		before	after	before	after	before	after	before	after	protein		glucose		cylinder	
										before	after	before	after	before	after
1	T. S.	8,900	9,300	2	4	465	487	14.3	14.3	—	—	—	—	—	—
2	T. I.	5,900	8,800	2	2	445	433	14.0	13.7	±	—	—	—	—	—
3	T. M.	450	2,000	0	0	270	362	9.8	10.6	+	+	++	+	—	—
4	F. N.	4,400		1		361		11.0		—	—	—	≡	—	—
5	K. S.	6,300		2		344		10.0		—	±	—	±	—	—
6	Y. S.	8,600	9,000	5	3	309	361	10.5	10.3	+	±	—	—	—	—

Table 2-2 Laboratory data before and after the Sisomicin therapy

No.	BUN (mg/dl)		Serum creatinine (mg/dl)		Serum bilirubin (mg/dl)		GOT		GPT		LDH		Al-P	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	14	8	0.8	0.9			17	18	11	10	148	207	28	22
2	19	15	0.9	1.3			23	35	14	39	200	279	14	17
3	14	9	1.3	1.1	2.3	0.8	26	35	12	21	216	304	4.3	8.8
4	18	17			0.4	0.3	12	11	6	7	156	198	3.4	3.5
5	15	16	1.2	1.0	0.5	0.3	11	9	6	7	260	220	8.2	4.6
6	14	14	1.2	0.7	0.4	0.8	28	25	15	13	322	350	3.1	3.9

較すると、Sisomicin とそれに類似した抗菌スペクトルや抗菌力を有する GM, Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), KW-1062, の中で、GM, DKB が最も腎毒性が強く、次いで TOB, KW-1062, Sisomicin が同程度の腎毒性を有するものと考えられる⁸⁻⁹。

アミノ配糖体系抗生剤の CBPC や SBPC による不活化については川島の詳細な報告がある^{9,10}。それによれば、Kanamycin, Aminodeoxykanamycin, GM, DKB, TOB⁹, KW-1062⁸) は CBPC や SBPC と混合し、長時間 incubate することにより活性が低下し、Sisomicin も同様の結果であった。この活性の明らかな低下は12時間以上 incubateしないと生じないので、通常、臨床的には余り問題にならないと思われる。しかし、Sisomicin と CBPC や SBPC を混合し、長時間を費して持続点滴静注することは避けるべきであり、また、高度腎機能障害者に両系統の薬剤を併用する場合には生体内で上記のアミノ配糖体系抗生剤は不活化されるので、投与量を増加したり、投与間隔を短縮する必要があるかも知れない。

私共は呼吸器感染症3例、尿路感染症2例、細菌性心内膜炎1例に Sisomicin を使用し、5例に有効で、副作用は全くみられなかった。ここで注目すべきことは急性白血病に合併した肺化膿症の1例と細菌性心内膜炎の1例に、各々1日4.9, 4.7 mg/kg を54, 38日間投与し、

副作用を何ら認めず、治療に成功したことである。欧米の報告例をみると、多くは1日投与量 3 mg/kg 以下であるが、4 mg/kg 以上を投与した例もあった^{11,12}。このような臨床経験と動物における聴器毒性¹³や腎毒性の実験成績を考え合わせると、腎障害のない重症感染症例には GM と同様に 4~5 mg/kg/日の投与は可能であろう。

VI. 結 語

私共は Sisomicin の腎毒性、CBPC や SBPC による不活化の有無、臨床成績について検討し、次の結果を得た。

- 1) 家兎における Sisomicin の腎毒性は GM よりも明らかに弱かった。
- 2) Sisomicin と CBPC や SBPC を混合し、12時間以上 incubate することにより Sisomicin の活性は低下した。
- 3) 呼吸器感染症3例、尿路感染症2例、細菌性心内膜炎1例の計6例に Sisomicin を投与し、5例に有効であった。
- 4) 副作用は6例共に全くみられなかった。

文 献

- 1) 五島瑛智子：第25回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムⅢ Sisomicin — 抗菌力—。1977 (岐阜)
- 2) REIMANN, H. & R. S. JARET: The Chemical

- Structure of Sisomicin. *Infection* 4 (Suppl.): 289~291, 1976
- 3) GRUENWALDT, G.; A. DOENICKE, M. SCHEER, & H. FINK: Vergleichende Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Sisomicin und Gentamicin. *Infection* 4 (Suppl.): 370~375, 1976
 - 4) ROBBINS, G. & D. TETTENBORN: Toxicity of Sisomicin in Animals. *Infection* 4 (Suppl.): 349~354, 1976
 - 5) 山作房之輔, 武田 元: 急性腎不全の薬物中毒—抗生剤による中毒性腎疾患—。血液と脈管 5 (5): 27~35, 1974
 - 6) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 和田十次, 下条文武, 木下康民, 関根 理, 薄田芳丸: Dideoxykanamycin B の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22 (5): 804~809, 1974
 - 7) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守登, 土谷知子, 和田十次, 下条文武, 木下康民: Tobramycin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 23 (3): 934~945, 1975
 - 8) 武田 元, 川島士郎, 和田十次, 庭山昌俊, 岩永守登, 蒲沢知子, 木下康民, 山作房之輔, 鈴木康稔: KW-1062 の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 25 (7): 1943~1951, 1977
 - 9) 川島士郎: *Penicillin* 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究 I 抗菌力の不活性化について。Chemotherapy 23 (12): 3767~3774, 1975
 - 10) 川島士郎: *Penicillin* 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究 II 試験管内における両剤間の反応。Chemotherapy 23 (12): 3775~3780, 1975
 - 11) HUANG, N.; L. LARAYA CUASAY, N. YASMIN, H. KEITH & T. KREFCZYK: Efficacy of Sisomicin in Patients with Cystic Fibrosis. *Infection* 4 (Suppl.): 465~471, 1976
 - 12) DUWOOS, H.; P. CARPENTIER, J. NOUVEAU, C. D. GUYONNAUD & C. ABDERHAIDREN: Clinical & Bacteriological Evaluation of Sisomicin in Sixteen Cases of Severe Bronchopulmonary Infection. *Infection* 4 (Suppl.): 475~482, 1976
 - 13) 秋吉正豊: アミノ配糖体抗生物質の聴器毒性。最新医学 32(8): 1540~1546, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN

HAJIMU TAKEDA, MASATOSHI NIWAYAMA, MORITO IWANAGA,
TOMOKO KABASAWA, YO TANAKA and YASUTAMI KINOSHITA

Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

SHIRO KAWASHIMA

Department of Internal Medicine, Niigata prefectural Tsugawa Hospital

MASANAGA TAKATO

Department of Internal Medicine, Nagaoka Central Hospital

In the following the results of experimental studies and a subsequent clinical trial are summarized:

1. Sisomicin was less nephrotoxic than Gentamicin in rabbits. Blood urea nitrogen and serum creatinine of rabbits treated with the drug did not elevate after 10 days. Renal lesions observed were characterized by vacuolation of tubular cells in the renal cortex. Intramuscular injection of Gentamicin caused azotemia and necrosis of tubular cells.
2. Carbenicillin or Sulbenicillin was incubated separately with Sisomicin. The residual activity of Sisomicin in this mixture was assayed by thin layer cup method. Both penicillins inactivated Sisomicin after more than 12 hours of incubation.
3. Sisomicin was administered to three patients with bronchopulmonary infections, two with urinary tract infections and one with bacterial endocarditis. The patients received the drug for 12 to 70 days in doses of from 2 to 4.9 mg/kg/day. All patients, except one with bronchiectasis, responded well to therapy. No adverse effects attributable to the drug were observed or reported.