

Sisomicin にかんする基礎的、臨床的研究

清水喜八郎・熊田徹平  
 東京女子医科大学内科  
 奥住捷子  
 東京大学医学部中央検査部

Sisomicin は、新しいアミノ配糖体系抗生物質で、*Micromonospora inyoensis* より産出されたもので、単一成分よりなり、化学構造式は、Gentamicin C<sub>1a</sub> に極めて類似したものである<sup>1,2)</sup>。以下、本剤についておこなった基礎的、臨床的研究の成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *Pseudomonas aeruginosa* 32株、*Pseudomonas maltophilia* 9株について、Sisomicin の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法により、平板希釈法を用いて測定をおこなった。なお同時に Gentamicin の MIC をあわせ測定し、Sisomicin の抗菌力と比較した。測定に用いた *Pseudomonas aeruginosa* は予め Gentamicin に対し高い MIC をしめすことをしらべてあった株のみを用いた。

2. 測定成績

Gentamicin 耐性の *Pseudomonas aeruginosa* 32株に

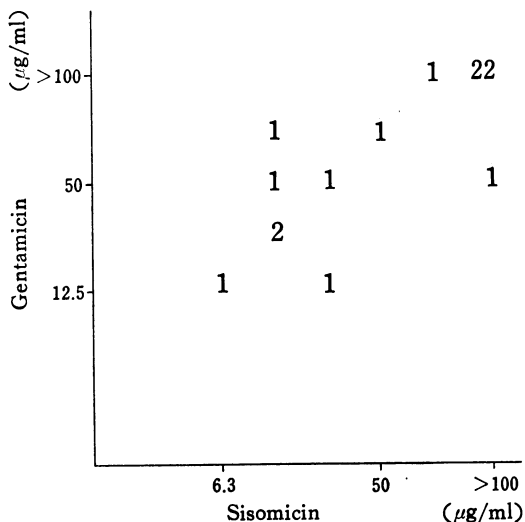
対する Sisomicin の抗菌力は、Table 1, Fig. 1 にしめすように、Gentamicin に対する MIC はすべて 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、Sisomicin の MIC もほぼそれと同じ値をしめた。すなわち、MIC の 100  $\mu\text{g/ml}$  以上をし

Table 1 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to Sisomicin and Gentamicin (32 strains)

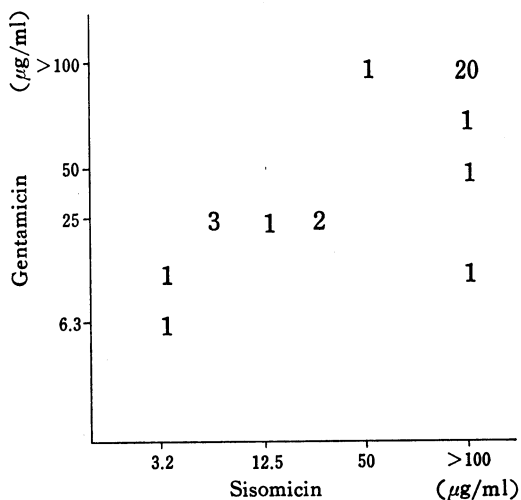
Drug	$\mu\text{g/ml}$	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
Gentamicin				2	2	3	2	23
Sisomicin			1	4	2	1	1	23
(Inoculum size 10 <sup>8</sup> /ml)								
Drug	$\mu\text{g/ml}$	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
Gentamicin			1	2	6	1	1	21
Sisomicin		2	3	1	2	1		23
(Inoculum size 10 <sup>6</sup> /ml)								

Fig. 1 Correlogram between Sisomicin and Gentamicin (*Pseudomonas aeruginosa* 32 strains)

(Inoculum size 10<sup>8</sup>/ml)



(Inoculum size 10<sup>6</sup>/ml)



めすものは Gentamicin と同じ株数で23株であり、以下 100  $\mu\text{g/ml}$  ~ 6.3  $\mu\text{g/ml}$  に分布する株数は、ほぼ同じであった。

接種菌量をへらし、原液を100倍したもの(約 $10^6/\text{ml}$ )を接種した場合、やや MIC は小さくなった。しかし、この値は Gentamicin の MIC とほぼ同じであった。

*Pseudomonas maltophilia* 9株に対する Sisomicin の MIC は、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  ~ 50  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、この値は Gentamicin の本菌に対する MIC とほぼ同じであった (Table 2)。

Table 2 Susceptibility of *Pseudomonas maltophilia* to Sisomicin and Gentamicin (9 strains)

Drug	$\mu\text{g/ml}$	50	100	>100
Gentamicin				9
Sisomicin		1	2	6
(Inoculum size $10^8/\text{ml}$ )				
Drug	$\mu\text{g/ml}$	50	100	>100
Gentamicin				9
Sisomicin			3	6
(Inoculum size $10^6/\text{ml}$ )				

接種菌量を約  $10^6/\text{ml}$  に減少した場合もその MIC は、変わらず Gentamicin も同様  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の MIC 値をしめた。

Gentamicin 耐性の *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas maltophilia* について MIC をしらべたが、いずれも Sisomicin に対して耐性の値をしめし、Gentamicin の抗菌力とほぼ同じ値をしめた。

## II. 吸 収, 排 泄

### 1. 体液濃度測定方法

試験菌 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた薄層カップ法により測定した。*Bacillus subtilis* ATCC 6633 の芽胞の浮遊液を  $10^8/\text{ml}$  になるように作成し、その浮遊液を1%に HI 寒天に加え、直径 9 cm のプラスチックシャーレに 10 ml あて流し、固化させた後測定に供した。

Sisomicin の標準液は、100  $\mu\text{g/ml}$  から倍数希釈で 0.1  $\mu\text{g/ml}$  までの濃度段階を作製し、標準曲線を作成した。標準液作成のための希釈液は、pH 7.0, 1/15 M リン酸緩衝液とコンセーラ血清を用いた。検体をカップ内へ注入し、 $4^\circ\text{C}$  に 2 時間放置拡散後、 $37^\circ\text{C}$  にて 18 時間培養後判定した。血清はそのまま、尿 20 倍、50 倍希釈して、測定用とし、カップ内に注入した。なお、対照として測定した Dibekacin, Tobramycin も 同一の方法によ

った。

### 2. 被検対象および実験方法

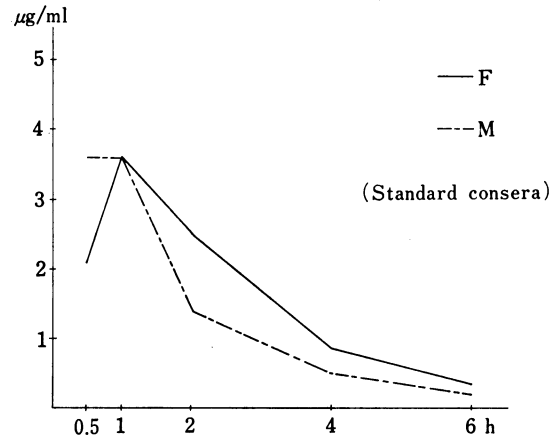
健康成人 2 例 (F, M), 年令 28 才 70 kg, 年令 28 才 65 kg に対して、Sisomicin 50 mg, Dibekacin 50 mg, Tobramycin 50 mg の 1 回筋注を 1 週間の間隔のもとに cross over の形で投与した。血中濃度は、投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間値について測定し、尿中濃度は、0 ~ 2 時間、2 ~ 4 時間、4 ~ 6 時間の検体について測定し、尿中回収率は測定時間毎に、尿量にあわせ測り、前記の尿中濃度から 6 時間迄の尿中排泄量を算出し、投与量に対する回収率を計算した。

### 3. 実験成績

#### 1) 血中濃度

Sisomicin 50 mg 筋注時の血中濃度は、Fig. 2 のごとき結果であった。1 例は、30 分で 2.1  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間で 3.7  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間で 2.5  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間で 1  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間で 0.4  $\mu\text{g/ml}$  であり、他の 1 例は 30 分、1 時間値共に 3.7  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間で 1.3  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間で 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間で 0.35  $\mu\text{g/ml}$  の値がえられた。

Fig. 2 Serum concentration (Sisomicin 50 mg i. m.)

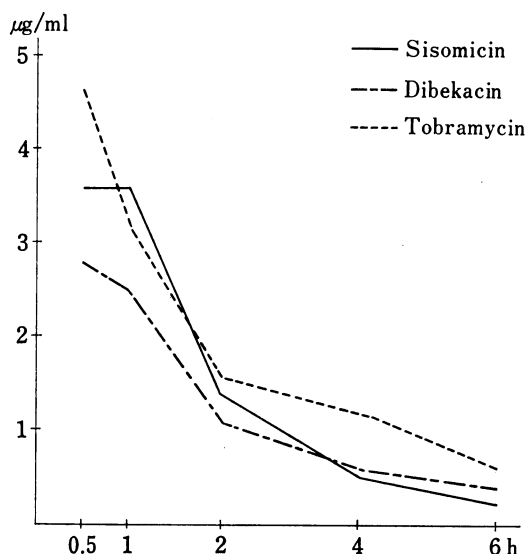
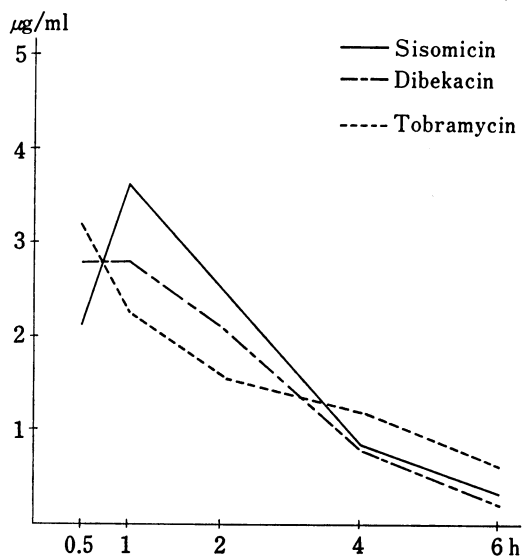


cross over にて各一週間の間隔にて測定した Dibekacin 50 mg, Tobramycin 50 mg 筋注時の測定成績と各健康成人において比較した成績が、Fig. 3 であり、その値および血中濃度の推移は Sisomicin, Dibekacin, Tobramycin は、同様の pattern をしめた。

#### 2) 尿中排泄

血中濃度測定被検者に対して、血中濃度測定と同時に、尿中排泄を測定し、6 時間迄の尿中回収率を算出した。

その成績は、Table 3 にしめすごとく、Sisomicin 50 mg 筋注時の 6 時間迄の尿中回収率 1 例は 82%, 1 例は

Fig. 3 Serum concentration  
(50 mg i. m.)

66.8%, 平均 74.4%であった。

cross over にて測定した Dibekacin, Tobramycin の 6 時間迄の尿中回収率の比較をしめたのが, Table 4 であり, その成績は, 1 例では Sisomicin 82.0%, Dibekacin 74.4%, Tobramycin 64.8% であり, 他の 1 例は Sisomicin 66.8%, Dibekacin 71.3%, Tobramycin 67.8% であった。

Table 3 Urinary recovery of Sisomicin during 6 hours

Sex	Time	0~6 hrs.
F		82.0%
M		66.8%

Table 4 Urinary recovery of Sisomicin, Dibekacin, and Tobramycin during 6 hours

Sisomicin	82.0%
Dibekacin	74.4%
Tobramycin	64.8%

Sisomicin	66.8%
Dibekacin	71.3%
Tobramycin	67.8%

Table 5 Results with Sisomicin treatment

Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative bacteria	dose	days	Results	Side effect
1	54	M	Pneumonia		100 mg × 2	14	Good	(-)
2	63	M	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	75 mg × 2	7	Good	(-)
3	55	F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	75 mg × 2	6	Good	(-)

### III. 臨床成績

Table 5 にしめたごとく, 3 例の臨床例に使用し, 肺炎 1 例, 腎盂腎炎 2 例である。肺炎は, 54 才の男性で 1 回 100 mg 1 日 2 回 14 日間投与し, 胸部レ線像の改善, 下熱, 咳嗽, 喀痰の減少, 呼吸困難の消失を認め, 有効と判定した症例である。腎盂腎炎は 2 例とも, 原因菌は *E. coli* であり 1 回 75 mg 1 日 2 回投与し, 投与期間は, 1 例 7 日, 他の 1 例は 6 日であった。菌の消失, 下熱, 白血球の減少, CRP (卅→-) の改善を認め, 尿所見も改善し, 有効と判定した症例である。

副作用については, 上記 3 例および効果判定に不適な症例, 1 例に対し 1 回 75 mg 1 日 2 回 7 日間投与したものを加えた 4 例についてしらべた。血液所見, 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能 (BUN, 尿蛋白) に

Table 6 Laboratory findings before and after Sisomicin therapy

No.	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		WBC		GOT (u.)		GPT (u.)		Al-P (u.)		BUN		Protein in urine	
	b.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.
1	457	450	14.8	14.0	8,400	9,600	6	6	6	6	5.0	5.0	22	15	(-)	(-)
2					13,000	9,000	5	5	5	5	3.0	3.0			(+)	(-)
3					13,800	9,700	15	25	15	22	6.0	5.0	20	15	(-)	(-)
4	389	370	12.3	12.0	13,400	8,700	13	8	15	8	7.0	5.0	17	13	(-)	(-)

b : before a : after

ついてしらべ、アレルギー症状の有無、および、とくに聴力障害の有無について注意深く観察をおこなった。その成績は、Table 6 にしめすごとく、全例に異常を認めなかった。したがって、臨床成績は3例に使用し3例とも有効であり、とくに副作用は認められなかった。

#### IV. 考 案

Sisomicin は、新しいアミノ配糖体系抗生物質で Gentamicin に比し、単一成分であること。抗菌力がつよいことなどが、その特徴とされている<sup>1)</sup>。

第25回日本化学療法学会総会において、本邦における本剤に関する研究の総括が報告され、全国研究機関の成績が報告された<sup>2)</sup>。本剤の抗菌スペクトルは、Gentamicin とほぼ同じであるが、抗菌力は菌種によって1段階、ときに2段階すぐれているものもあったが、とくに Gentamicin 耐性緑膿菌についてみた成績では、ほぼ同じであり、また *Pseudomonas maltophilia* に対しては、Gentamicin, Sisomicin とともに抗菌力は弱かった。以上の結果から、Sisomicin の抗菌力は、Gentamicin とほぼ同じか、菌種によりやまずぐれていると考えてよいであろう。

本剤の吸収、排泄のパターンは、Dibekacin, Tobramycin とほぼ同じパターンをしめしており、血中濃度、尿中排泄は、ほぼ同じと考えてよいであろう。

したがって、従来の Gentamicin をはじめとする抗緑膿菌用抗生物質の使用と同様に用いられることが考えられる。

臨床成績は、3例のみの使用成績であるが、1例の肺炎に有効であった。肺炎の起炎菌は不明であったが、本剤が有効であったことは、その起炎菌が、ブドウ球菌がグラム陰性桿菌であったことが推定され、この点は注目される。2例の腎盂腎炎に有効であり、原因菌は、*E. coli* であり、このことは、従来のアミノ配糖体系抗生物

質とほぼ同様の成績であることが推定される。

判定保留の1例を含めて、4例に本剤を使用し、使用前後における血液像、肝機能、腎機能検査では、とくに変化を認めず、とくに注意して経過をしらべた聴力障害も認めなかった点は注目された。しかし、今後この点に関する注意が必要であることは、いうまでもない。

以上、本剤の臨床効果は、かなりすぐれた成績をしめしたが、殺菌力の点で Gentamicin よりすぐれていることが臨床にどのように反映されるかが注目されるものである。

#### V. ま と め

##### 1. 抗菌力

Sisomicin の Gentamicin 耐性緑膿菌に対する MIC は Gentamicin のそれとほぼ同じであり、Gentamicin が有効でない *Pseudomonas maltophilia* に対しても同様低い抗菌力をしめた。

##### 2. 吸収、排泄

Sisomicin 50 mg 1回筋注時の血中濃度を2例について測定し、ピークは1時間で 3.7  $\mu\text{g/ml}$  であり、6時間で約 0.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。尿中回収率は、6時間迄で 82.0%と66.8%であった。これらのパターンは、Dibekacin, Tobramycin のパターンとほぼ同じであった。

##### 3. 臨床成績

肺炎1例、腎盂腎炎2例に使用し、全例有効であり、副作用は、認められなかった。

#### 文 献

- WEINSTEIN, M. J.; J. A. MARQUEZ, R. T. TESTA, G. H. WAGMAN, E. M. ODEN & J. A. WAITZ: Antibiotic 6640, A new micromonospora-produced aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 23 : 551~554, 1970
- 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III Sisomicin, 1977 (岐阜)

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES WITH SISOMICIN

KIHACHIRO SHIMIZU, TEPPEI KUMATA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical School

KATSUKO OKUZUMI

Central Clinical Laboratory, Tokyo University Hospital

## 1. Antibacterial activity.

MIC of Sisomicin against Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* was similar to that of Gentamicin. Against *Pseudomonas maltophilia* Sisomicin is only slightly active, similar to Gentamicin.

## 2. Absorption and Excretion.

Concentrations of Sisomicin were measured in the serum and urine of 2 healthy volunteers. Serum concentrations were 3.7  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour after intramuscular injection of 50 mg and 0.4  $\mu\text{g/ml}$  after 6 hours. Urinary recovery averaged 82.0% and 66.8% during 6 hours. These data correspond to those with Dibekacin and Tobramycin.

## 3. Clinical evaluation.

Sisomicin was applied to 3 patients, 1 with pneumonia and 2 with pyelonephritis. The clinical response was "excellent" in all cases. No side effects were observed or reported.