

Sisomicin にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・大森雅久・柴 孝也・山路武久・井原裕宣・太田照男  
東京慈恵会医科大学第二内科

Sisomicin は *Micromonospora inyoensis* より産生された新 Aminoglycoside 剤で、単一成分からなり、化学構造は Gentamicin C<sub>1a</sub> に極めて類似している。

本剤は細菌学的には広域の抗菌 spectrum を有し、*Staphylococcus* や *Serratia* 以外の各種 gram 陰性桿菌に対して Gentamicin と同等あるいはそれ以上の抗菌作用を有するといわれている。

吸収、排泄、代謝などは他の Aminoglycoside 剤と同様であるが、毒性学的には Gentamicin と同等あるいはやや軽度の腎毒性、また Gentamicin および他の抗緑膿菌用 Aminoglycoside 剤よりも軽度の第8脳神経障害が特徴とされている。

今回、我々は Sisomicin について基礎的検討を行なうとともに、内科系感染症に対する本剤の臨床評価を試みた。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* 各50株および *Serratia marcescens* 7株について、Sisomicin の抗菌力を日本化学療法学会標準法にしたがい平板希釈法で測定した。また Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK) および KW-1062 の最小発育阻止濃度 (MIC) をあわせて測定し、Sisomicin のそれと比較した。なお接種菌量は1夜培養菌液をピジョンで100倍に希釈して用いた。

2. 成績

*E. coli* に対する Sisomicin の抗菌力は Table 1, Fig. 1 に示すごとくで、0.78~3.12 µg/ml の MIC 分布を示した。これは GM, DKB, KW-1062 より2倍希釈系列で1段階、AMK より2段階優れているが、TOB よりは2段階劣る成績である。

*Klebsiella pneumoniae* に対する本剤の MIC は Table 2, Fig. 2 のごとく、0.39~1.56 µg/ml に分布した。この成績は GM, DKB, TOB, KW-1062 より1段階、AMK より3段階優れている。

*Proteus mirabilis* に対しては Table 3, Fig. 3 の

Fig. 1 Correlogram between Sisomicin and Gentamicin

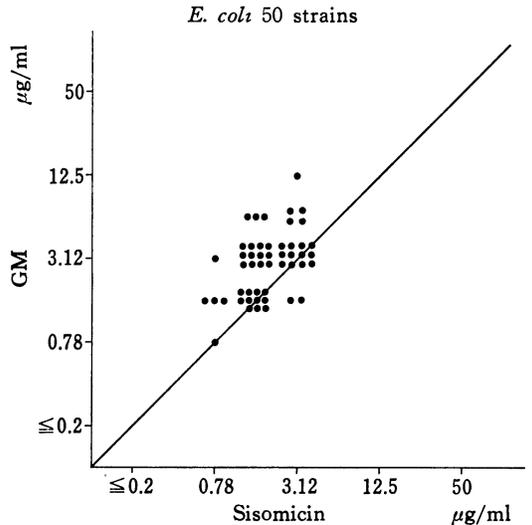


Table 1 Susceptibility of *Escherichia coli* to aminoglycosides

(50 strains)

Antibiotics	MIC (µg/ml)											
	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Sisomicin				5	26	19						
GM				1	16	25	7	1				
DKB					2	25	21	2				
TOB	4		30	3		13						
AMK						2	32	14	2			
KW-1062					1	32	14	3				

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to aminoglycosides

(50 strains)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Sisomicin			1	22	27							
GM				2	42	6						
DKB					30	9	11					
TOB				3	45	2						
AMK						11	38	1				
KW-1062				4	36	10						

Fig. 2 Correlogram between Sisomicin and Gentamicin *Klebsiella pneumoniae* 50 strains

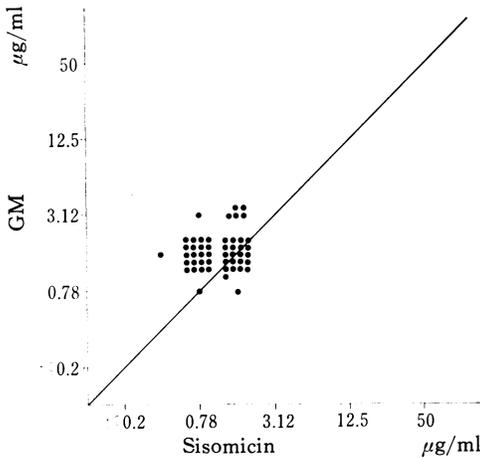


Fig. 3 Correlogram between Sisomicin and Gentamicin *Proteus mirabilis* 50 strains

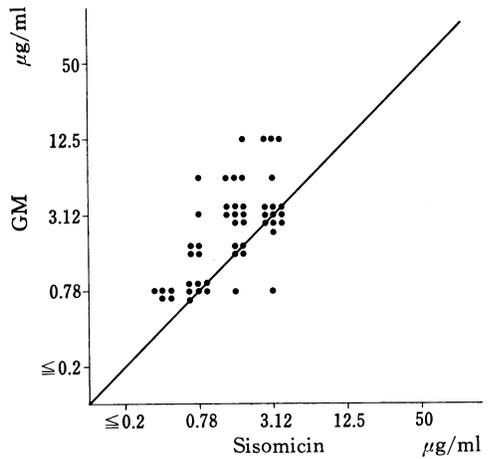


Table 3 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to aminoglycosides

(50 strains)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Sisomicin			5	13	17	15						
GM				14	8	19	6	3				
DKB			1	12	13	10	14					
TOB		21	17	4	1	3	4					
AMK				1	13	11	18	5	2			
KW-1062				3	19	22	5	1				

とく、本剤の MIC は 0.39~3.12  $\mu\text{g/ml}$  に分布しており、GM, DKB, AMK, KW-1062 より 1~2 段階優れた成績であるが、TOB よりはやゝ劣る傾向にあった。

Sisomicin の *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は Table 4, Fig. 4 に示すごとくで、<0.2~>100  $\mu\text{g/ml}$  と広い MIC 分布を示したが、その peak は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあり、12.5  $\mu\text{g/ml}$  またはそれ以下で78%の株

が発育を阻止された。この成績は GM, DKB, TOB, KW-1062 と同等かまたは 1~2 段階優れ、また AMK よりは 3 段階程度優れている。一方、本菌50株中 GM に 25  $\mu\text{g/ml}$  かまたはそれ以上の MIC を示した20株について本剤との感受性相関をみると、Fig. 5 のごとく GM とほぼ同等であるが、AMK よりはかなり劣る成績であった。

Table 4 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides

(50 strains)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Sisomicin	6	6	1	16	3	4	2	1				11
GM		1	1	7	18	7	3		3		4	6
DKB			4	14	12	5	5	1			3	6
TOB			3	30	3	3	1			6	4	
AMK		1			1	12	19	7	6	2		2
KW-1062			5	17	6	4	3	2	2	1		10

*Serratia marcescens* 7株に対する本剤の MIC は Table 5 のごとく、1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布していたが、株数が少なく、他剤との比較において一定の傾向は把握できなかった。

II. 吸 収, 排 泄

1. 測定方法

1) 血中濃度

健康志願者3例に Sisomicin 25 mg および 50 mg を、また他の健康志願者3例に Sisomicin 50 mg および GM 60 mg をそれぞれ1回筋注した際の血中濃度をそれぞれ cross over で測定した。一方、Creatinine clearance (Ccr) 52.5 ml/min および 45.0 ml/min の腎機能障害患者2例に本剤 50 mg を1回筋注した際の血中濃度を測定し、健康志願者(6例平均)のそれと比較した。

血中濃度は *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とし、標準希釈には pH 8.0 の磷酸緩衝液を用いた cup 法で測定した。

Fig. 4 Correlogram between Sisomicin and Gentamicin *Pseudomonas aeruginosa* 50 strains

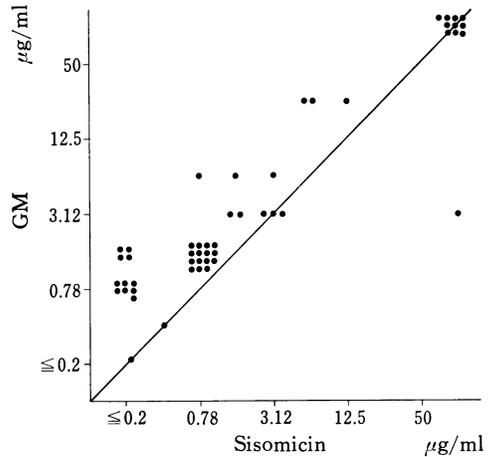


Fig. 5 Correlogram between Sisomicin and Gentamicin *Pseudomonas aeruginosa* (GM : MIC  $\geq$  25  $\mu\text{g/ml}$ ) 20 strains

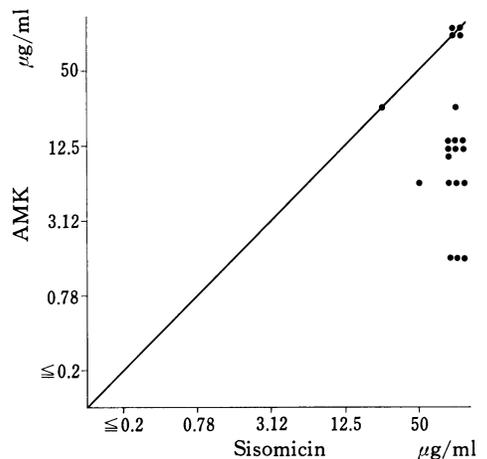
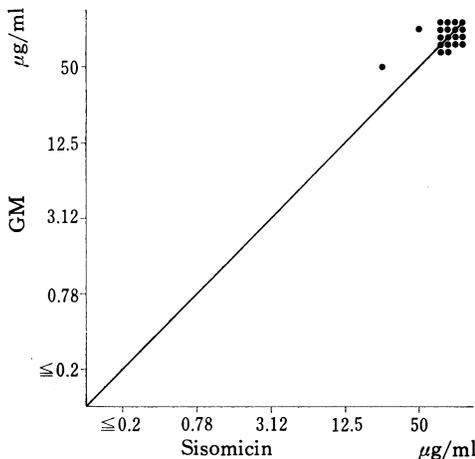


Table 5 Susceptibility of *Serratia marcescens* to aminoglycosides

(7 strains)

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	<0.2	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Sisomicin					4	1	2					
GM				4	1	2						
DKB							4		1		2	
TOB					4		1	1	1			
AMK					1	5			1			
KW-1062					1	5	1					

## 2) 尿中排泄

健康志願者3例に, Sisomicin 50 mg および GM 60 mg を1回筋注時の血中濃度測定に際して, 同時に0~2, 2~4, 4~6時間の尿中濃度を測定し, この値に尿量を乗じて尿中排泄量を算出して, 使用量との比から筋注後6時間までの尿中回収率を求めた。

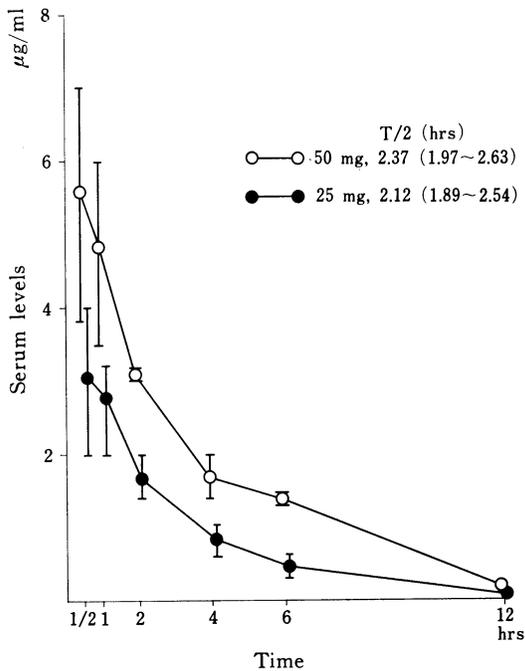
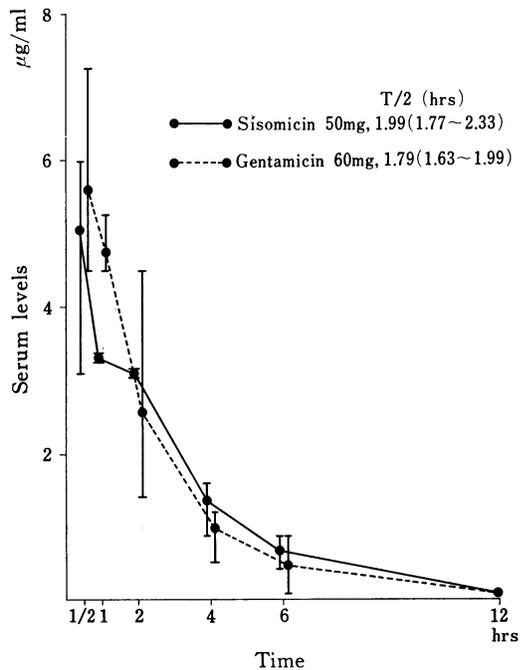
測定は血中濃度の場合と同様に *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を用いた cup 法による。

## 2. 成績

## 1) 血中濃度

健康志願者3例に cross over で Sisomicin 25 mg

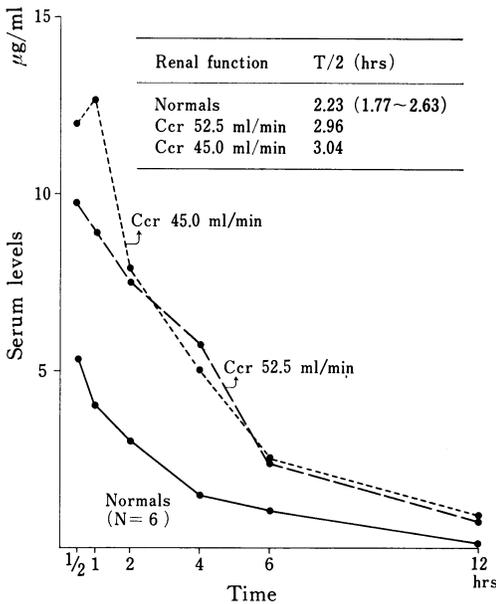
および 50 mg を1回筋注した際の血中濃度推移は Fig. 6 に示すごとくで, 血中濃度の peak は注射後 $\frac{1}{2}$ 時間に見られ, その値はそれぞれ平均3.03 (2.0~4.0)  $\mu\text{g/ml}$  および5.60 (3.8~7.0)  $\mu\text{g/ml}$  であった。以後, 時間の経過とともに血中濃度は両者それぞれ平均2.12 (1.89~2.54) 時間および2.37 (1.97~2.63) 時間の血中半減期 ( $T/2$ ) で減少して, 12時間後にはそれぞれ平均0.07 (0.05~0.1)  $\mu\text{g/ml}$  となった。他の健康志願者3例に Sisomicin 50 mg および GM 60 mg を cross over で1回筋注した際の血中濃度推移はFig. 7のごとくで, 注射後 $\frac{1}{2}$ 時間にそれぞれ平均 5.03 (3.1~6.0)  $\mu\text{g/ml}$  およ

Fig. 6 Serum levels of Sisomicin  
Healthy volunteers  
N=3 (cross over)Fig. 7 Serum levels of Sisomicin  
Healthy volunteers  
N=3 (cross over)

び 5.62 (4.5~7.25)  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値が得られた。以後、時間の経過につれて血中濃度は両者それぞれ平均 1.99 (1.77~2.33) 時間および 1.79 (1.63~1.99) 時間の  $T/2$  で減少して、12時間後にはそれぞれ平均 0.08 (0.05~0.1)  $\mu\text{g/ml}$  および 0.06 (0.05~0.08)  $\mu\text{g/ml}$  となった。

Cer 52.5 ml/min および 45.0 ml/min の腎機能障害患者に Sisomicin 50 mg を 1 回筋注した際の血中濃度推移は Fig. 8 のごとくで、peak 値は前者では注射 1/2 時間後に 9.8  $\mu\text{g/ml}$ 、後者では 1 時間後に 12.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。以後、両者とも時間の経過とともに血中濃度は漸減したが、各時間とも腎機能正常者のそれに比して高値を示し、 $T/2$  は両者それぞれ 2.96 時間および 3.04 時間と腎機能正常者 6 例のそれ (平均 2.23 時間) に比して延長が認められた。

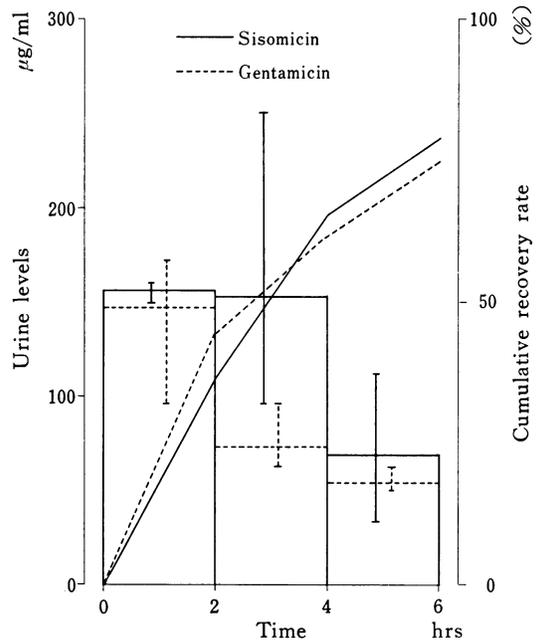
Fig. 8 Serum levels of Sisomicin 50 mg I. M. inj.



2) 尿中排泄

健康志願者 3 例に Sisomicin 50 mg, GM 60 mg を cross over でそれぞれ 1 回筋注した際の尿中排泄は Fig. 9 に示すごとくである。尿中濃度は最初の 2 時間に peak がみられ、その値は両者それぞれ平均 156 (148~160)  $\mu\text{g/ml}$  および 144.6 (96~172)  $\mu\text{g/ml}$  で、時間の経過とともに尿中濃度の減少がみられた。注射後 6 時間までの尿中回収率は前者で平均 78.4 (70.2~85.1) %, 後者では 74.7 (69.9~83.4) % であった。

Fig. 9 Urinary excretion of Sisomicin Healthy volunteers N=3 (cross over)



III. 腎毒性の検討

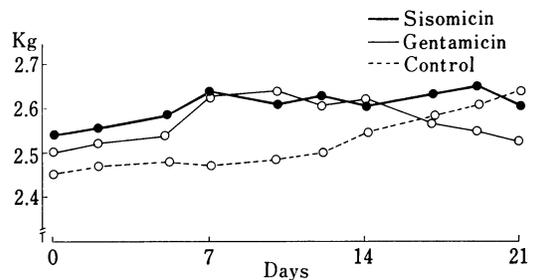
1. 実験方法

体重 2.5 kg 前後の白色雄家兔を Sisomicin 30 mg/kg/日 (5 羽), GM 30 mg/kg/日 (5 羽) 投与の 2 群および生理食塩水投与の対照群に分け、それぞれ連続 21 日間筋注した。投与期間中は恒温室内の特殊 cage 内で飼育し、体重、尿蛋白ならびに尿中 lysozyme (LZM) は経日的に、血中尿素窒素 (BUN) は 21 日間投与終了後に測定した。腎については肉眼的および病理組織学的検索を行なった。

2. 成績

家兔を用いて Sisomicin の腎におよぼす影響を検討した成績は以下のとおりである。

Fig. 10 Body weight 30 mg/kg/day I. M. inj. for 21 days



1) 体重

各群での体重の変動は Fig. 10 にみられるごとく、第1週までは Sisomicin, GM 投与群ともに増加傾向を示したが、以後は横ばい、むしろ GM 投与群においては第2週以降やや低下の傾向が認められた。一方、対照群の体重は全経過を通じて順調に増加した。

2) 尿蛋白

Sisomicin, GM 投与群での尿蛋白は第1週までは陰性ないしは痕跡程度、第2週以降に痕跡または+を呈するようになったが、本実験系からは両群ともに尿蛋白の著明な増加傾向はみられなかった (Table 6)。

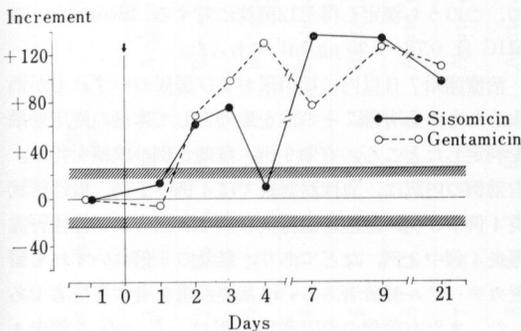
Table 6 Urine protein  
30 mg/kg/day I. M. inj. for 21 days

Drugs	No.	Days after administration			
		0	7	14	21
Sisomicin	1	±	—	±	±
	2	—	±	±	±
	3	±	±	+	+
	4	—	±	±	±
	5	±	—	+	+
Gentamicin	1	±	—	±	±
	2	±	±	±	±
	3	±	±	+	±
	4	—	—	±	+
	5	—	±	±	±

3) 尿中 lysozyme (LZM)

実験開始前の LZM 値を基準に、Sisomicin, GM 投与開始後の LZM の経日的な変動を増減率で図示したのが Fig. 11 である。LZM の排泄率は両剤ともに投与後2日目には投与前値の約70%も増加し、その後も80~140%の増加率を示した。すなわち、Sisomicin および

Fig. 11 Urinary excretion of lysozyme  
30 mg/kg/day I. M. inj. for 21 days

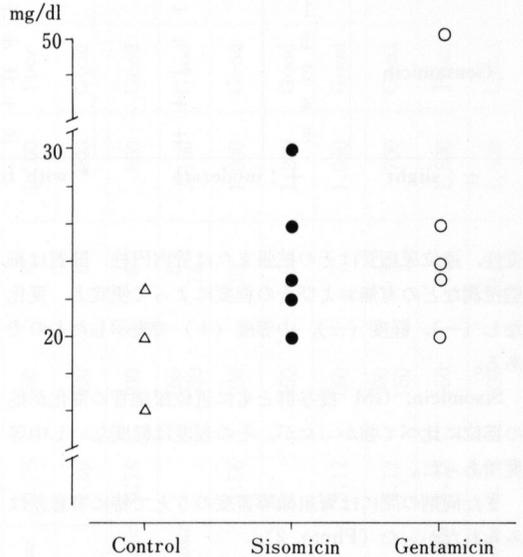


GM は投与開始後比較的早期から近位尿細管障害を招来するであろうことが示唆された。

4) 血中尿素窒素 (BUN)

BUN は対照群に比べて Sisomicin, GM 投与群において若干増加の傾向がみられ、特に GM 投与群の1羽では 50 mg/dl の高値を示した (Fig. 12)。

Fig. 12 BUN  
30 mg/kg/day I. M. inj. for 21 days



5) 腎の病理学的検索

Photo. 1 は実験終了時における各群の腎の肉眼的所見である。対照群に比べると Sisomicin, GM 投与群の腎表面は退色し、また腎の腫大が認められた。

Table 7 は Sisomicin, GM 投与群の腎組織所見を、糸球体は Mesangium の増生、近位尿細管は上皮細胞の

Photo. 1  
Gross findings of kidneys

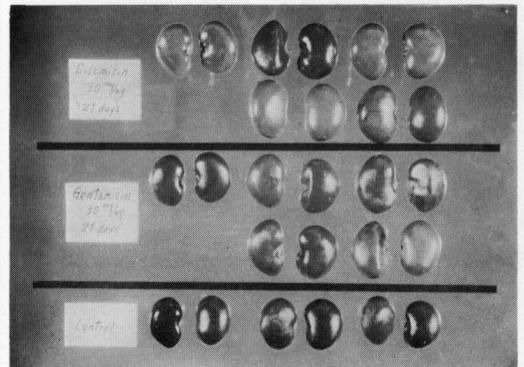


Table 7 Histopathological findings  
30 mg/kg/day I. M. inj. for 21 days

Drugs	No.	Glomerulus	Proximal tubules	Distal tubules	Collecting ducts	Interstitium
Sisomicin	1	—	±	+	±	—
	2*	—	±	+	+	—
	3	—	+	±~+	±	±
	4	±	+	±	±	+
	5	—~±	+	±	—	—
Gentamicin	1	—	+	±	±	—
	2	—	+	±~+	±~+	—
	3	—	±	—	—	±
	4	+	+	+	+	+
	5	±	±	±	—	±

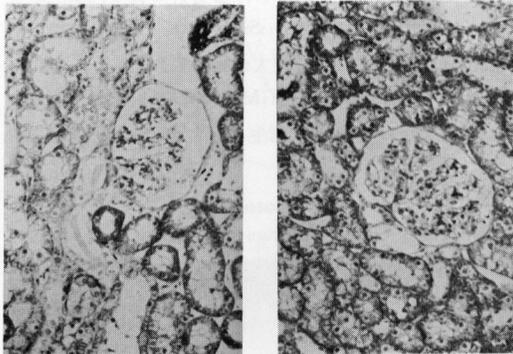
± : slight      + : moderate      \* with focal necrosis

変性，遠位尿細管はその拡張または管内円柱，間質は細胞浸潤などの有無およびその程度によって便宜上，変化なし（—），軽度（±），中等度（+）で表示したものである。

Sisomicin, GM 投与群ともに近位尿細管の変化が他の部位に比べて強かったが，その程度は軽度ないし中等度であった。

また両剤の間には腎組織障害度のうえで特に有意差はみられなかった (Photo. 2)。

Photo. 2  
Microscopic findings of kidney



Sisomicin

Gentamicin

以上，家兎を用いての今回の検討結果からは Sisomicin の腎毒性は GM のそれとほぼ同程度であろうと推察された。

IV. 臨床成績

1. 対象

Table 8 に示すごとく，呼吸器感染症 5 例（腺窩性扁

桃炎 1 例，細菌性肺炎 4 例）および尿路感染症 14 例（急性膀胱炎 4 例，慢性膀胱炎 4 例，急性腎盂腎炎 2 例，慢性腎盂腎炎 4 例）の計 19 例（男性 9 例，女性 10 例）に Sisomicin を臨床使用した。年齢分布は 23~84 才（平均 49.8 才）である。

2. 使用方法ならびに使用期間

本剤の 1 日使用量 100~150 mg を 2~3 回に分割筋注した。使用期間は 6~19 日間（平均 9.9 日間），使用総量は 700~2150 mg である。

3. 成績

1) 呼吸器感染症

5 例中 2 例ではそれぞれ *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* が原因菌として検出されたが，他の 3 例では原因菌は不明であった。5 例中 3 例に有効であったが，基礎に悪性腫瘍を有する 2 例（症例 4, 5）では臨床効果は無効に終わった。

2) 尿路感染症

尿路感染症 14 例の原因菌は *E. coli* 5 例，*Pseudomonas aeruginosa* 4 例，*Klebsiella pneumoniae* 3 例，*Proteus mirabilis* および *Serratia marcescens* 各 1 例で，このうち測定し得た 12 菌株に対する Sisomicin の MIC は 0.78~6.25 μg/ml であった。

治療開始 7 日以内に細菌尿および膿尿のいずれもが消失したものを有効，その他を無効として本剤の臨床効果を判定したところ，有効 9 例，無効 5 例の成績を得た。有効例の内訳は，急性膀胱炎では 4 例中 1 例，慢性膀胱炎 4 例中 3 例，急性腎盂腎炎 2 例中 2 例および慢性腎盂腎炎 4 例中 3 例，などであり，無効の 5 例はいずれも留置カテーテル装着者あるいは基礎疾患を有する患者であった。また有効例の原因菌別内訳は，*E. coli* 5 例中 4

Table 8 Clinical response to Sisomicin

No.	case	Age, Sex	Diagnosis	Isolated organisms	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Administration		Results	Side effects	Remarks
						Daily dose (mg)	Duration (days)			
1	H. T.	32, M	Angina lacunaris	ND		150	8	Good	—	
2	M. M.	24, M	Bacterial pneumonia	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.78	150	14	Good	—	Bronchiectasis
3	M. S.	52, M	Bacterial pneumonia	ND		150	7	Good	—	
4	T. U.	67, M	Bacterial pneumonia	ND		150	9	Poor	—	Hypopharyngeal Ca.
5	T. A.	68, M	Bacterial pneumonia	<i>E. coli</i>	12.5	100	12	Poor	—	Metastatic Ca.
6	D. U.	65, M	Acute cystitis	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.56	100 150	4 5	Poor	—	Indwelling catheter, CVA
7	S. F.	63, F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	1.56	150	6	Poor	—	Indwelling catheter, CVA
8	K. I.	62, F	Acute cystitis	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.56	100	12	Poor	—	Pancreas Ca.
9	T. H.	72, M	Acute cystitis	<i>Serratia marcescens</i>	1.56	150	12	Good	—	CVA
10	H. T.	38, F	Chronic cystitis	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.78	150	8	Poor	—	Uterus Ca., Leukopenia
11	T. M.	84, F	Chronic cystitis	<i>Proteus mirabilis</i>	1.56	100	9	Good	—	Senile dementia Indwelling catheter
12	Y. M.	23, F	Chronic cystitis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.78	100	8	Good	—	
13	M. I.	29, M	Chronic cystitis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		150 100	5 14	Good	—	
14	E. Y.	34, F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.56	100	10	Good	—	
15	H. I.	41, F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>		150	8	Good	—	
16	Y. K.	41, F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	3.12	150	7	Good	—	
17	T. I.	46, F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	3.12	100 150	4 2	Good	—	
18	R. K.	29, M	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6.25	150	10	Poor	—	Akinetic mutism Urolithiasis
19	A. Y.	76, F	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.78	100	14	Good	—	

例, *Pseudomonas aeruginosa* 4例中3例, *Proteus mirabilis* および *Serratia marcescens* は各1例中1例であったが, *Klebsiella* では3例中有効例は1例もみられなかった。

### 3) 副作用

Sisomicin 使用によると思われる副作用(自・他覚症状および所見)は1例もみられなかった。また, 本剤使用前後に実施した血液一般(赤血球, 白血球および血小板数, Hemoglobin, Hematocrit), 血液化学(GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine)などの諸検査にも異常を認めなかった。

## V. 考 按

### 1. 抗菌力

Sisomicin は *Staphylococcus aureus* および多くの gram 陰性桿菌に抗菌 spectrum を有し, とくに *Pseudomonas aeruginosa* には Aminoglycoside 剤のなかでも優れた抗菌力を示す薬剤であるとされている。

YOUNG ら<sup>1)</sup>は, 臨床分離の *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* および *Serratia marcescens* 各50株に対する Sisomicin の MIC を GM, TOB および AMK のそれと比較検討したところ, Sisomicin は 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  またはそれ以下で多くの菌株の発育を阻止し, *Serratia marcescens* では GM にやゝ劣るが, それ以外の各菌種では GM, TOB より2倍希釈系列で1~2段階, AMK よりは4段階程度優れた抗菌力を示したと報告しており, WAITZ ら<sup>2)</sup>, KLASTERSKY ら<sup>3)</sup>も同様の傾向にあることを認めている。

我々の成績でも Sisomicin の抗菌力は, *E. coli* および *Proteus mirabilis* に対しては TOB のそれよりやゝ劣ったものの, *Klebsiella pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* に対しては GM, DKB, TOB, AMK および KW-1062 などと同等かまたは優れていることが明らかであった。

したがって, 抗菌力の面からは本剤は gram 陰性桿菌感染症に対して臨床効果を期待し得るものと考えられる。

### 2. 吸収, 排泄

NEU ら<sup>4)</sup>によれば, 腎機能正常者(Ccr $\geq$ 100 ml/min) 5例に Sisomicin 1 mg/kg を筋注した際の平均血中濃度は注射後30分に 3.26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の peak 値を示し, 以後 1.86時間の T/2 をもって減少したと報告している。また, HUMBERT ら<sup>5)</sup>は健康成人に本剤 1 mg/kg, RODRIGUEZ ら<sup>6)</sup>は 40 mg/m<sup>2</sup> を筋注し, それぞれ平均 2.27時間および2.0時間の T/2 で, NEU らの成績と同様の血中濃度推移を示し, さらに RODRIGUEZ らは注

射後各時間とも 20 mg/m<sup>2</sup> 筋注時の約2倍の血中濃度が得られたと報じている。

我々の成績でも Sisomicin 50 mg 筋注時の健康成人の血中濃度は各時間とも 25 mg 筋注時のその約2倍の値を示し, 明らかな dose response が認められた。また, 本剤と GM の血中濃度推移を比較検討したところ, peak 値, T/2 とも両者はほぼ同様であることが明らかであった。

Aminoglycoside 剤の体外への排泄は, 大部分が腎(主として糸球体濾過)を介して行なわれるために, その血中濃度は腎機能の程度により種々の推移をとる。

我々は Ccr 45.0~52.5 ml/min の腎機能障害患者に本剤 50 mg を筋注したところ, 血中濃度は腎機能正常者のそれに比して高値で, かつ T/2 は約3時間に延長した。

NEU ら<sup>4)</sup>および HUMBERT ら<sup>5)</sup>はそれぞれ Ccr 30~60 ml/min および 46.1~53.2 ml/min の腎障害患者に本剤 1 mg/kg を筋注すると, 血中濃度は腎機能正常者に比してやゝ高値であったが, T/2 は前者では 5.6 $\pm$ 0.6 時間, 後者では 5.2~6.8 時間であったと述べており, 我々の成績よりもさらに T/2 の延長がみられる。

したがって, 本剤を腎機能障害患者に使用する際には, 他の Aminoglycoside と同様, 定期的に血中濃度を測定するなど副作用出現防止のための厳重な管理が必要であろう。

尿中排泄をみると, 健康成人での本剤 50 mg 筋注後6時間までの尿中回収率は平均78.4%で, GM 60 mg 筋注時のそれとほぼ同等であった。HUMBERT ら<sup>5)</sup>の腎機能正常者における本剤 1 mg/kg 筋注後0~6時間の尿中回収率は73.4%と, 我々の成績に近似している。

以上, Sisomicin は腎~尿中移行が良好なため, とくに尿路感染症に対しては臨床応用が期待できる薬剤である。

### 3. 腎毒性の検討

Sisomicin も Aminoglycoside 剤である以上, 腎に対する影響を無視することはできないが, 従来の抗生剤の腎毒性にかんする動物実験は極めて大量投与下での検討成績が多く, 必ずしも臨床に則した検定方式とはいえない。そこで今回我々はヒト常用量の約10倍(30mg/kg)という比較的臨床用量に近い投与量で本剤の腎毒性を検討した。なお抗生剤による腎障害は初期には近位尿細管障害として出現するため, 近位尿細管障害を鋭敏に反映する尿中 lysozyme 値の変動も併せて観察した。

家兔に Sisomicin, GM 各 30 mg/kg, 21日間筋注した本実験系からは, 両投与群ともに近位尿細管上皮細胞の変性が他の部位の変化に比べて強かったが, その程度

は軽度～中等度であり、また両剤間に有意の差はみられなかった。ただし、尿中 lysozyme 排泄量は投与開始2日目より増加しはじめ、その後も80～140%の増加率を維持したことは比較的早期に近位尿管障害の出現を示唆する成績と考える。

薬剤による腎障害は動物の種類によっても異なることが知られているが、beagle 犬を用いた米国シェリング社研究所の成績も Sisomicin と GM の腎毒性は同程度であったという。しかし、本剤の腎毒性は GM のそれと同等か、あるいはそれより強い印象であったとする PARRY ら<sup>7)</sup>の臨床成績も報告されているので、臨床使用に際しては他の Aminoglycoside 剤同様に厳重な注意が必要と考える。

#### 4. 臨床成績

呼吸器感染症5例、尿路感染症14例の計19例に Sisomicin を1日 100～150 mg、6～19日間使用して12例に有効、7例に無効の成績を得た。無効例全例に何らかの基礎疾患が存在し、とくに呼吸器感染症の2例(症例4, 5)は悪性腫瘍を有する症例であった。また、尿路感染症のなかでも急性膀胱炎に無効例が多くみられたが、これらは脳血管障害で留置カテーテル使用(症例6, 7)および膵臓癌(症例8)の症例であった。慢性例では8例中6例が有効であったが、このうち5例は何らの基礎疾患を認めない症例であった。また原因菌別にみても、*Klebsiella pneumoniae* の症例(症例6, 8, 10)は、本剤の原因菌に対する MIC が優れていたにも拘らず全例が無効に終わったのは各症例とも基礎疾患を有しており、感染に対する抵抗力減弱によるものと思われる。既述のごとく、Sisomicin は尿路感染症の治療剤として十分に臨床使用し得るが、とくに複雑性の難治感染症あるいは緑膿菌性呼吸器感染症に対しては、1日 3～5 mg/kg の使用が必要であろう。

我々の今回の検討成績からは、とくに重大な副作用は経験されなかったが、無計画な連用は謹むべきであり、腎機能障害患者にはとくに厳重な注意が必要である。

### VI む す び

Sisomicin について若干の検討を行なった結果、以下のごとき結論を得た。

#### 1. 抗菌力

*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* 各50株および *Serratia marcescens* 7株の Sisomicin に対する感受性分布は、*E. coli* 0.78～3.12  $\mu\text{g/ml}$ , *Klebsiella pneumoniae* 0.39～1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *Proteus mirabilis* 0.39～3.12  $\mu\text{g/ml}$ , *Pseudomonas aeruginosa*  $\leq 0.2 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ , *Serratia marcescens* 1.56～6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり、*E. coli* および

*Proteus mirabilis* に対する抗菌力は Tobramycin よりやや劣ったが、*Klebsiella pneumoniae* および *Pseudomonas* には Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin, Amikacin, KW-1062 などと同等、あるいはこれらよりやや勝る成績を得た。

#### 2. 吸収, 排泄

##### 1) 血中濃度

腎機能正常者に Sisomicin 50 mg を1回筋注した際の血中濃度の peak は筋注1/2時間後に 3.8～7.0  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後減少して12時間後には 0.05～0.2  $\mu\text{g/ml}$  となった。血中半減期は1.77～2.63時間である。腎機能障害患者における血中半減期は、creatinine clearance 45.0および 52.5 ml/minの症例ではそれぞれ2.96および 3.04時間に延長した。

##### 2) 尿中排泄

Sisomicin の尿中への排泄は良好で、腎機能正常者では筋注後6時間までに70.2～85.1%の尿中回収率が得られた。

#### 3. 腎毒性

家兎を用いて Sisomicin の腎におよぼす影響を、体重、尿蛋白、尿中 lysozyme、血中尿酸窒素および腎の病理学的検索の各面から検討した結果、本剤の腎毒性は Gentamicin のそれとほぼ同程度であろうと推察された。

#### 4. 臨床成績

呼吸器感染症5例、尿路感染症14例の計19例に Sisomicin を使用し、有効12例、無効7例の成績を得た。

副作用はとくに認められなかった。

### 文 献

- 1) YOUNG, L. S. & W. I. HEWITT: Activity of five aminoglycoside antibiotics *in vitro* against gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 4: 617～625, 1973
- 2) WAITZ, J. A., E. L. JR. MOSS, C. G. DRUBE & M. J. WEINSTEIN: Comparative activity of Sisomicin, Gentamicin, Kanamycin, and Tobramycin. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 2: 431～437, 1972
- 3) KLASTERSKY, J., A. HENRI, C. HENSGENS, L. VANDENBORRE & D. DANEAU: Antipseudomonal drugs: Comparative study of Gentamicin, Sisomicin and Tobramycin *in vitro* and in human volunteers. *Europ. J. Cancer* 9: 641～648, 1973
- 4) NEU, H. C., G. B. APPEL, M. F. PARRY, G. J. GARVEY & G. JACOB: Pharmacokinetics of Sisomicin in normal patients and those with depressed renal function. *Infection* 4: S 403～S 405, 1976

- 5) HUMBERT, G., J. P. FILLASTRE, A. LEROY & G. OKSENHENDLER: Pharmacokinetics of Sisomicin in the presence of normal and impaired renal function. *Infection* 4 : S 393~S 402, 1976
- 6) RODRIGUEZ, V., G. P. BODEY, M. VALDIVIESO, & R. FELD: Clinical pharmacology of Sisomicin. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 7 : 38~41, 1975
- 7) PARRY, M. F., H. C. NEU, G. J. GARVEY, C. ORTIZ-NEU & G. B. APPEL: Sisomicin therapy of serious gram-negative infections. *Infection* 4 : S 439~445, 1976

## CLINICAL STUDIES ON SISOMICIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, MASAHISA OHMORI,  
 KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA, TERUO OHTA  
 Second Department of Internal Medicine, The Jikei University school of Medicine

During experimental studies and clinical trials with Sisomicin the following results were obtained:

### 1. Antibacterial activity

The antibacterial activity of Sisomicin against clinically isolated *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* (50 strains each) and *Serratia marcescens* (7 strains) was examined. Range of minimum inhibitory concentrations (MICs) was 0.78-3.12  $\mu\text{g/ml}$  against *E. coli*, 0.39-1.56  $\mu\text{g/ml}$  against *Klebsiella pneumoniae*, 0.39-3.12  $\mu\text{g/ml}$  against *Proteus mirabilis*,  $\leq 0.2$ - $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  against *Pseudomonas aeruginosa* and 1.56-6.25  $\mu\text{g/ml}$  against *Serratia marcescens*. Sisomicin was slightly less active than Tobramycin against *E. coli* and *Proteus mirabilis*. Against *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* Sisomicin was equally or slightly more active than the other aminoglycosides.

### 2. Absorption and excretion

#### 1) Blood levels

In patients with normal renal function, 30 minutes after a single intramuscular injection of 50 mg of Sisomicin, peak levels of 5.6 (3.8 to 7.0)  $\mu\text{g/ml}$  were reached. Twelve hours after injection the levels gradually decreased to 0.05-0.2  $\mu\text{g/ml}$ .

The serum half-life was 1.77-2.63 hours in patients with normal renal function. In patients with impaired renal function with 45.0 and 52.5 ml/min. creatinine clearance, it was prolonged to 2.96 and 3.04 hours respectively.

#### 2) Urinary excretion

Urinary recovery of Sisomicin in patients with normal renal function ranged from 70.2 to 85.1% during 6 hours following injection.

### 3. Nephrotoxicity

Nephrotoxicity of Sisomicin was studied in rabbits by checking body weight, urinary protein, excretion of Lysozyme, BUN and histopathological findings. Nephrotoxicity of Sisomicin appears to be similar to that of Gentamicin.

### 4. Clinical results

Sisomicin was administered to 19 patients, 5 with respiratory tract infections and 14 with urinary tract infections. Responses to therapy were "good" in 12 and "poor" in 7 cases.

No side effect was observed.