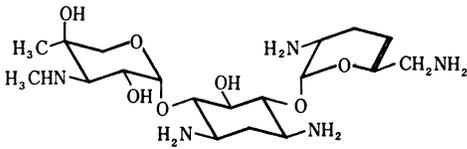


Sisomicin に関する研究

真下啓明・国井乙彦・深谷一太・中村昭司・福原徳光・木村幹男・大和邦雄・岩田滉一郎
 東京大学医科学研究所内科

Sisomicin は *Micromonospora inyoensis* より産生される新しいアミノグリコシッド系抗生物質であり Gentamicin (GM) C_{1a} と化学構造が類似しているが単一成分である。抗菌スペクトルも GM と類似しているが、緑膿菌に対して GM よりすぐれた抗菌力を有すること、*in vitro* の抗菌力に比して感染実験の治療成績がよいことなどの利点を有するとされる^{1,2,3)}。その構造は Fig. 1 のようである。本物質について私共の行った検討成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Sisomicin



I. 方法ならびに成績

1. 感受性検査

臨床材料分離各種グラム陰性桿菌の感受性検査を日本化学療法学会標準法に従って施行した。接種菌量はブイヨン1夜培養原液接種のみを用いた。その成績は Table

Table 1 Sensitivity of clinical isolates against Sisomicin using original culture

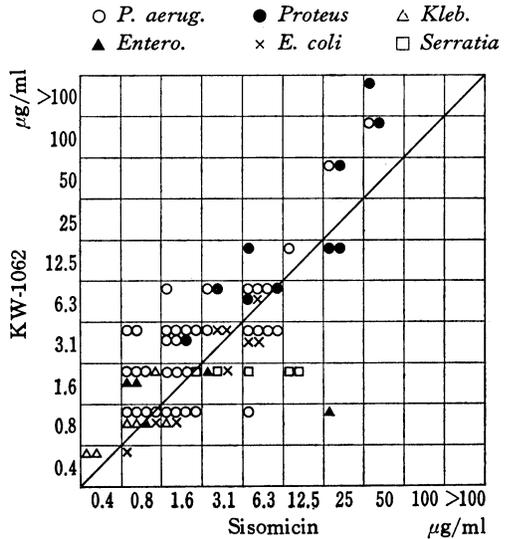
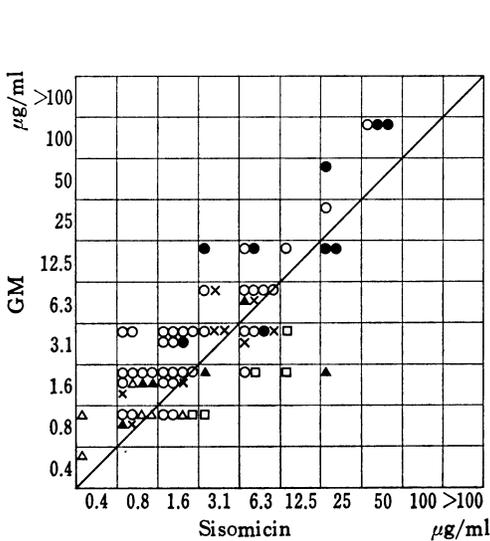
μg/ml	<i>P. aerug.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Kleb.</i>	<i>P. mir.</i>	<i>P. vulg.</i>	<i>Ent.</i>	<i>Ser.</i>
0.4			2				
0.8	9	3*	3			3	
1.6	14	1	1		1		1
3.1	2	3		1		1	1
6.3	8	3		1	2		1
12.5	1						2
25	1			3		1	
50	1			2			
100							
Total	36	10	6	7	3	5	5

* including NIHJ

1 のように大部分の菌株では MIC 値は 0.8~6.3 μg/ml に分布したが、12.5 μg/ml 以上で耐性菌とみなされる株は72株中11株 (15.3%) にみとめられた。

GM および KW-1062 との間の MIC 値の相関を图示すると、Fig. 2 のようではほとんど三者は匹敵する抗

Fig. 2 Correlograms between MIC of Sisomicin and GM or KW-1062



○ *P. aerug.* ● *Proteus* △ *Kleb.*
 ▲ *Entero.* × *E. coli* □ *Serratia*

菌力を有するものとみなされた。また三者の間には明らかに交差耐性がみとめられた。

臨床材料分離肺炎マイコプラズマ5株の Sisomicin に対する感受性を標準株2株 (Mac, FH) とともに測定した。マイクロタイターキットを使用しマイコプラズマ用液体培地⁴⁾で薬剤の 100 $\mu\text{g/ml}$ から2倍希釈系列を作成し、マイコプラズマの濃度は CFU が $10^4/\text{ml}$ になるように調整して接種した。5~6日後対照がよく増殖した時点で判定したが、Sisomicin はすべてのマイコプラズマ株に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度でも抗菌力を示さなかった。(Table 2)

2. 血中および尿中濃度

後述する症例11 (FO 例) において血液透析を週2~3回続行中、透析終了直後に 50 mg 宛 Sisomicin を注

射し、経時的に血中および尿中濃度を測定した。測定法は *B. subtilis* ATCC6633 を用いる薄層カップ法によった。その成績は Table 3 のようで、血中濃度は著しく持続し、その半減期は約24時間に延長していた。尿中濃度のピーク値ははるか遅れて 13 $\mu\text{g/ml}$ に達したにすぎなかった。

3. 臨床例

臨床的には敗血症3、マイコプラズマ肺炎4、気管切開口よりの喀痰から緑膿菌を検出した症例1、尿路感染症3 (うち1例は2回投与) の計11例に使用した。大部分は1日 50 mg 2回筋注を行ない、7~14日間使用した。症例の一覧表を Table 4 に示す。他の抗生剤併用例が3例ふくまれた。効果は全体として著効1、有効7、やや有効2、無効1であった。副作用としては1例に2週間の投与終了時点よりめまいの訴えがあったが一

Table 2 Sensitivity of clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* against Sisomicin

Strains	MIC $\mu\text{g/ml}$
1	>100
2	>100
3	>100
4	>100
5	>100
Standard 1	>100
Standard 2	>100

Table 3 Serum and urinary levels of Sisomicin in patient F. O. after 50 mg i. m. injection

Time (hr.)	2.5	5.5	14.5	20.5	26.5	38.5	48
Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	5.1	4.4	4.2	3.1	2.4	2.1	0.92
Time (hr.)	5.5	16	20.5	28.5	39		
Urine level ($\mu\text{g/ml}$)	6.0	4.8	13.0	1.9	1.4		

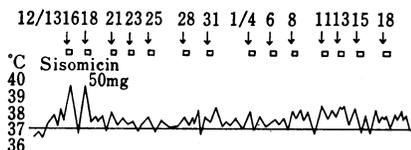
Table 4 Clinical results with Sisomicin

No.	patient	diagnosis	causative organisms	dose	effect	side effect	remarks
1	MT 47 F	sepsis	<i>Klebsiella</i>	100 mg \times 11 days	Good	—	Cefoxitin
2	WH 22 M	pneumonia	<i>M. pn.</i>	100 \times 8	Excellent	—	—
3	KT 28 M	pneumonia	<i>M. pn.</i>	100 \times 14	Fair	dizziness	—
4	IH 40 M	pneumonia	<i>M. pn.</i>	100 \times 14	Fair	—	—
5	SA 34 F	pneumonia	<i>M. pn.</i>	100 \times 14	Good	—	—
6	KW 53 M	resp. tract inf.	<i>P. aerug.</i>	100 \times 7	Poor	—	Bay f 1353
7	MS 48 M	u. t. i.	<i>Kleb.</i> $>10^5$	100 \times 10	Good	—	—
8	BN 48 F	u. t. i.	<i>Kleb.</i> $>10^5$	100 \times 13	Good	—	indwel. catheter
9	BN 48 F	u. t. i.	<i>E. coli</i> $>10^5$	100 \times 7	Good	—	ditto
10	YK 39 M	sepsis (AML)	<i>E. aerogenes</i>	100 \times 1 150 \times 6	Good	—	Bay f 1353
11	FO 30 F	chr. pyelonephritis, sepsis (SLE)	<i>Klebsiella</i>	50 mg \times 14 times after every dialysis	Good	—	dialysis

症例10, Y. K. 39才 M. 急性骨髄性白血病・敗血症 (Fig. 6)

白血病で入院治療中51年11月19日発熱 38.4°C, 20日 40.1°C となり, 21日血液培養から, *E. aerogenes* を証明した。Bay f 1353 と併用で, Sisomicin の筋注を1日 150 mg 分2で行い, さらに CP を追加したりした。血中の菌は消失し, 次第に下熱をみた。副作用はみとめなかった。

Fig. 7 F. O. 30yr., F. Chronic pyelonephritis, SLE, Sepsis under hemodialysis



Org. from urine	<i>Klebsiella</i> [*] /ml >10 ⁵	1.4 × 10 ⁵	negative	<i>S.epidermidis</i> 1 × 10 ⁶
from blood (+)	<i>Klebsiella</i> ^{**}	>30/1	(-)	>30/1
WBC	12300	13000	10000	103(23)
BUN	74(24) [⊙]	88(32)	58(17)	103(23)
Cr	7.6(3.4)	9.2(3.6)	8.0(3.2)	9.6(4.0)
GOT	66	79	60	
GPT	73	113	81	
Al-P	28	34.6	22.2	

* MIC (0×) 0.4 µg/ml

** MIC (0×) 0.8 µg/ml

⊙ Before dialysis (After dialysis)

↓ Hemodialysis

症例11, F. O. 30才 F. SLE・慢性腎盂炎・敗血症 (Fig. 7)

SLE による腎盂腎炎のため週2〜3回の血液透析を受けている患者であるが, 51年12月13日尿よりクレブシエラ > 10⁵/ml, 12月16日血液培養よりもクレブシエラを検出した。その日より Sisomicin を各透析終了直後に 50 mg 宛筋注し, 12月18日まで14回施行した。発熱は 38.0°C 以下となり, 血中より菌は消失し, 尿中の菌も減少から消失に赴いた。有効と判定された。経過中一過性に GOT, GPT の上昇をみとめた。

なお症例2, 3, 4, 5の4例においては Sisomicin 投与前と終了直後においてオージオメーターによる聴力検査を行なったが差をみとめなかった。

症例3において2週間投与した翌日から軽いめまいを訴え始め, 約2週間続いたが次第に消失した。Sisomicin 投与との関係が否定できないので Table 4 中に記載した。

各症例における薬剤治療前と治療終了時における諸検査数値を Table 5 に一覧表として示す。症例1の Al-P 上昇は原疾患に由来すると考えられ, 症例10の GOT, GPT 上昇は検査時点がややずれ, 他剤投与がされているため意味付けは不能であった。症例6の LDH 上昇も理由不明であった。

II. 考 察

Sisomicin の登場によりいわゆるグラム陰性桿菌用アミノグリコシッド系抗生物質も, GM から始まって Amikacin (AMK), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), KW-1062 と合わせて6剤を数えるに至った。これらの間の仔細な優劣が次第に問題となるところであ

Table 5-1 Laboratory findings

Cases	1		2		3		4		5	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
WBC	5,600	11,800	6,500	5,300	5,900	6,600	5,400	3,400	7,300	4,900
RBC (×10 ⁴)	418	469	485	499	456	438	403	392	420	430
Ht (%)	37	43	44.5	45.5	43	40	42	39		38
ESR (1 hr.)	52	3	8	4	77	26	59		105	28
Urine Prot.	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Urine Sugar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sed R	1/2 sf	1/3	1/all	1/15	1/all	1/4	1/1	1/4		1/3
Sed W	2/1	4/1	4/1	2/1	1/1	8/1	1/1	2/1		1/1
GOT	43	24	14	21	13	34	82	25	16	23
GPT	39	16	11	17	13	30	64	26	13	16
Al-P	12.5	23.5	4.5	4.8	3.0	8.7	13.5	10.9	5.1	6.8
LDH	310	580	250	290	390	320	460	350	310	360
BUN	16.7	15.2	15.4	10.5		23.3	17.1	14.3	13.1	17.4
Cr	1.3	2.0	1.1	1.2		1.2	1.4	1.1	1.1	1.1

b : before a : after

ろう。抗菌力の点では各種グラム陰性桿菌はその菌属の異なるにつれ、幾分抗菌力を異にし、それぞれの菌属について薬剤抗菌力のランキングが自ずと存在することが知られている。たとえば TOB は緑膿菌とインドール陰性プロテウスに、GM と Sisomicin はセラチアに、Sisomicin はインドール陽性プロテウスにもっとも強い抗菌力を示すという報告がある^{5,6)}。とくに Sisomicin は重量比でもっとも強力であり殺菌の速度がもっとも早いという人もある⁷⁾。また実験的感染症に対する治療成績を Sisomicin と GM との間でくらべると緑膿菌においてのみ Sisomicin がすぐれ、他の菌属では差はなかったという⁸⁾。

臨床薬理学的検討では Sisomicin, TOB, GM 三者の吸収排泄の動態は類似し、同量投与はほとんど同高の血中濃度をうるという成績が多い^{8,9)}。しかし Sisomicin で最も高く、GM が最も低いとする論文もみられる¹⁰⁾。

臨床的に尿路異常のある細菌尿の患者に、Sisomicin と GM を比較投与した成績では治癒率は似たようであったが、耐性菌による重複および再感染の例数が Sisomicin の方が少なく副作用も少なかったと Sisomicin に有利な報告がある¹¹⁾。総じて GM との比較はかなり報告されているが、国産の DKB, さらに最近市販された TOB との比較成績に乏しく、本剤の評価を十分文献のみからすることができない。

私共は1例の腎障害者に本剤を使用したか、一般的に腎障害例において内因性クレアチンクリアランス値または血中クレアチン濃度から投与量を決める方法が提唱

されている¹²⁾。正常人における半減期は2.0¹⁰⁾~2.6^{9,12)}時間であるが、腎障害者ではだいたい血中クレアチニン濃度の2倍になり、投与間隔決定の目安になるといふ¹²⁾。

アミノグリコシッド系抗生物質の評価の重要な観点の一つとして第8脳神経障害とくに聴力障害の程度如何があげられる。動物実験における成績では本剤の障害度はしかし GM, TOB と匹敵して大きい方に属し、臨床使用量もだいたいこの二者並みの量に抑えられることが必要とされよう。

細かい利点を生かして臨床的に使いわけるとはきわめて困難なことであるが、Sisomicin の持つ優れた点を發揮させながら使用出来れば本剤の存在価値はそれだけ大となるかもしれない。しかし GM 耐性菌が次第に増加しつつある今日、これらの耐性菌の大部分が AMK を除く他の新しい GM 類似アミノグリコシッド系抗生物質に交差耐性を有することから、GM と共倒れになる恐れがあることを十分承知してはならないであろう。

マイコプラズマ肺炎の4例はいずれも有効以上と判定されたが、*in vitro* の感受性試験結果からは本剤はマイコプラズマ肺炎に無効であり、自然治癒によると考えられる。しかし、混合感染に対して効果を發揮した結果という考え方もあるかも知れない。

III. 結 論

新しいアミノグリコシッド系抗生物質 Sisomicin について2, 3の検討を行ない次の成績をえた。

Table 5-2 Laboratory findings

6		7		8		9		10		11	
b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
13,000	5,400	8,600	10,200	7,400	5,400	8,000	7,700	88	7,600	12,300	9,200
291	316	386	369	360	365	363	387	220	438	214	229
27	33	36	38	36	35	38	39	23	46	22	22
31	30	79	76	45	37	27				25	11
—	—	—	—				—			卅	卅
3+	—	—	—				—			+	+
1/3	1/3	1/6	1/1				4/1			3/1	1/1
19/1	>30/1	2/1	1/1				>30/1			>30/1	7/1
28	29	16		9	16			31	60	66	37
24	25	24		9	11			67	86	73	48
2.7	5.6	6.8		5.1	4.9			10.8		28	18.1
440	670	480		210	170					1,080	760
20.7	15.2	12.4		13.3	14.4			28.1	12.6	74	103
0.9		0.8		0.5	0.5			1.0	0.8	7.6	9.6

1. 臨床材料分離各種グラム陰性桿菌の感受性検査を行なった。大部分の菌株では MIC は 0.8~6.3 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上で耐性菌とみなされる株が72株中11株 (15.3%) にみとめられた。

GM および KW-1062 との間の MIC の比較で三者は匹敵する抗菌力を示し、交差耐性が明らかに存在した。

2. 臨床的には敗血症3, マイコプラズマ肺炎4, 気管切開口よりの喀痰から緑膿菌を検出する例1, 尿路感染症3の計11例に使用した。効果は全体として著効1, 有効7, やや有効2, 無効1であった。副作用として1例にめまいの訴えがあったが一過性であった。その他2, 3の検査値の異常を観察した。

文 献

- 1) WEINSTEIN, M. J.; J. A. MARQUEZ, R. T. TESTA, G. H. WAGMAN, E. M. ODEN & J. A. WARTZ: Antibiotic 6640, a new *micromonospora*-produced aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 23 (11): 551~554, 1970
- 2) WAGMAN, G. H.; R. T. TESTA & J. A. MARQUEZ: Antibiotic 6640 II. Fermentation, isolation, and properties. *ibid* 555~558, 1970
- 3) WAITZ, J. A.; JR. E. L. MOSS, E. M. ODEN & M. J. WEINSTEIN: Antibiotic 6640 III. Biological studies with antibiotic 6640, a new broad-spectrum aminoglycoside antibiotic. *ibid* 559~565, 1970
- 4) KITAMOTO, O.; S. NAKAMURA, I. EBISAWA & T. SATO: Mycoplasma pneumoniae infection in atypical pneumonia in the Tokyo area. Jap. J. Exp. Med. 36 (3): 291~299, 1966
- 5) WAITZ, J. A.; JR. E. L. MOSS, C. G. DRUBE & M. J. WEINSTEIN: Comparative activity of sisomicin, gentamicin, kanamycin, and tobramycin. Antimicrob. Agents and Chemoth. 2 (6): 431~437, 1972
- 6) CROWE, C. C. & E. SANDERS: Sisomicin, Evaluation in vitro and comparison with gentamicin and tobramycin. *ibid* 3 (1): 24~28, 1973
- 7) YOUNG, L. S. & W. L. HEWITT: Activity of five aminoglycoside antibiotics in vitro against gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. *ibid* 4 (6): 617~625, 1973
- 8) MEYERS, B. R. & S. Z. HIRSCHMAN: Comparison of activity of sisomicin and gentamicin in mouse protection tests with gram-negative bacilli. *ibid* 10 (2): 384~386, 1976
- 9) RODRIGUEZ, V.; G. P. BODEY, M. VALDIVIESO & R. FELD: Clinical pharmacology of sisomicin. *ibid* 7 (1): 38~41, 1975
- 10) LODE, H.; B. KEMMERICH & P. KOEPPE: Comparative clinical pharmacology of gentamicin, sisomicin, and tobramycin. *ibid* 8 (4): 396~401, 1975
- 11) KLASTERSKY, J.; C. HENSGENS, M. GERARD & D. DANEAN: Comparison of sisomicin and gentamicin in bacteriuric patients with underlying diseases of the urinary tract. *ibid* 7 (6): 742~747, 1975
- 12) PECHIRE, J.-C.; M.-M. PECHIRE & R. DUGAL: Clinical pharmacokinetics of sisomicin: Dosage schedules in renal-impaired patients. *ibid* 9 (5): 761~765, 1976

STUDIES WITH SISOMICIN

KEIMEI MASHIMO, OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA, SHOJI NAKAMURA,
YOSHIMITSU FUKUHARA, MIKIO KIMURA, KUNIO YAMATO, KOICHIRO IWATA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Sisomicin, a new aminoglycoside antibiotic, was clinically investigated and the results are as follows:

1. The sensitivity of various gram-negative bacilli, isolated from clinical specimen, to Sisomicin was tested. For most strains, MIC values ranged from 0.8 to 6.3 $\mu\text{g/ml}$. Eleven strains out of 72, with an MIC higher than 12.5 $\mu\text{g/ml}$, are considered resistant (15.3%). The antibacterial activity of Sisomicin in comparison with those of Gentamicin and KW-1062 was found to be similar. A tendency to cross-resistance was observed.

2. In a subsequent clinical trial, a total of 11 patients, 3 with septicemia, 4 with mycoplasmal pneumonia, one with *P. aeruginosa* in sputum after tracheostomy and 3 with urinary tract infection were treated with Sisomicin. Clinical results were "excellent" in one, "good" in 7, "fair" in 2 patients. One patient did not respond to therapy. Transient dizziness was reported by one patient, and some abnormal laboratory values were noticed.