

Sisomicin に対する基礎的, 臨床的検討

富岡 一・小林芳夫・青木 功・根岸昌幸・外山圭助・長谷川弥人

慶応義塾大学医学部, 中央検査部, 内科

新しく開発された Aminoglycoside 系抗生剤である Sisomicin につき基礎的, 臨床的検討を加えた。

I. 基礎的検討

実験材料ならびに方法

1. 抗菌力の検討

被検菌株: 1972年から1975年までに慶応義塾大学病院中央臨床検査部微生物室細菌に提出された血液培養検体から分離, 同定された *E. coli* 31株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 18株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 27株と, 1975年に細菌尿 (10^6 /ml 以上) より分離, 同定された Gentamicin (GM) 耐性 *P. aeruginosa* を用いた。

供試薬剤: Sisomicin (BAYER A. G.), GM (塩野義) および Dibekacin (DKB: 明治) の標準品を各社より提供をうけて使用した。

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法: 化学療法学会の標準法¹⁾に従い MIC を測定した。増菌培地には Bacto-heart infusion broth (HIB) を用い, 接種菌液は HIB の1夜培養菌液の phosphate buffered saline solution Dulbecco (-) (PBS: pH7.2) による100倍希釈菌液を用いた。平板培地の作製には Bacto-heart infusion agar (HIA) を用いた。

2. *P. aeruginosa* に対する β -lactam 系抗生剤との併用効果に関する検討

被検菌株: 1972年から1976年までに慶応義塾大学病院中央臨床検査部微生物室細菌に提出された血液培養検体から分離, 同定された *P. aeruginosa* 26株を用いた。

使用薬: Sisomicin および GM の標準品と Carbeni-

cillin (CBPC: 藤沢) の標準品を使用した。

方法: 詳細は既に報告した平板希釈法^{2,3)}でおこなった。接種菌液は MIC の測定と同様に HIB 1夜培養菌液 PBS による100倍希釈菌液を用い, 平板培地の作製には HIA を用いた。

II. 結果

1. 抗菌力の検討

1) *E. coli* に対する抗菌力

血中由来 *E. coli* に対する Sisomicin, GM および DKB の抗菌力を Table 1 に示した。31株中28株に対し, GM, Sisomicin は 0.78 μ g/ml から 6.25 μ g/ml の MIC を示し, Sisomicin の *E. coli* 28株に対する MIC の peak は 1.56 μ g/ml (13株) に認められた。残り15株中, Sisomicin は7株に 0.78 μ g/ml, 6株および2株に対し 3.13 μ g/ml および 6.25 μ g/ml の MIC を示した。GM ではおのおの9株に対し 0.78 μ g/ml から 3.13 μ g/ml の MIC を示し, 1株に対し 6.25 μ g/ml の MIC を示した。これに対し DKB は15株に対し 3.13 μ g/ml の MIC を示し, 7株に対し 6.25 μ g/ml, 5株に対し 12.5 μ g/ml の MIC で, *E. coli* に対する抗菌力は Sisomicin は GM とほぼ同等で, DKB よりは優れていた。

2) *K. pneumoniae* に対する抗菌力

18株中1株に対しては Table 2 に示すごとく Sisomicin では 100 μ g/ml, GM および DKB では 100 μ g/ml を越える MIC であったが, 残る17株に対しては, Sisomicin, GM では 0.39 μ g/ml から 3.13 μ g/ml の MIC を示し, DKB では 1.56 μ g/ml から 6.25 μ g/ml

Table 1 Comparative minimum inhibitory concentrations of several aminoglycosides against *E. coli* isolated from blood

Drug	No. of strains with indicated MIC (μ g/ml)								
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Sisomicin	7	13	6	2		1	1	1	
GM	9	9	9	1			1	1	1
DKB		1	15	7	5				3

Note: An inoculum was a 10^{-2} dilution of a heart infusion broth overnight culture

Table 2 Comparative minimum inhibitory concentrations of three aminoglycosides against *K. pneumoniae* isolated from blood

Drug	No. of strains with indicated						MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Sisomicin	1	13	2	1					1	
GM	2	10	4	1						1
DKB			11	4	2					1

Note: An inoculum was a 10^{-2} dilution of a heart infusion broth overnight culture

Table 3 Comparative minimum inhibitory concentrations of three aminoglycosides against *P. aeruginosa* isolated from blood

Drug	No. of strains with indicated					MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Sisomicin	3	14	6	1		1			2
GM		2	12	10			1		2
DKB		3	19	2		1			2

Note: An inoculum was a 10^{-2} dilution of a heart infusion broth overnight culture

の MIC であった。これら17株に対する MIC の分布を比較検討してみると、Sisomicin では各々1株、2株、1株に対し $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ の MIC で、GM に比し Sisomicin はやや強い抗菌力を示した。DKB は11株に対し $1.56 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、残る6株に対しては $3.13 \mu\text{g/ml}$ および $6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC で Sisomicin GM に比し抗菌力が劣っていた。

3) *P. aeruginosa* に対する抗菌力

血中由来27株の *P. aeruginosa* に対する抗菌力を Table 3 に示した。27株中3株に対し Sisomicin, GM, DKB のいずれも $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したが、残る24株に対する MIC は Sisomicin では $0.78 \mu\text{g/ml}$ から $6.25 \mu\text{g/ml}$ に、GM, DKB では $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。これら24株に対する抗菌力を比較検討してみると、Sisomicin では3株に対し $0.78 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、14株に対し $1.56 \mu\text{g/ml}$ でこの濃度に peak が認められ、6株に対し $3.13 \mu\text{g/ml}$ 1株に対し $6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC であった。GM では2株に対し $1.56 \mu\text{g/ml}$ の MIC を、12株に対し $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、10株に対し $6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、Sisomicin に比し抗菌力は劣っていた。また DKB では3株に対し $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、19株に対し $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、残る2株に対し $6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC で GM より抗菌力がすぐれていたが、Sisomicin よりは劣っていた。すなわち血中由来 *P. aeruginosa* に対する抗菌力は $\text{Sisomicin} > \text{DKB} > \text{GM}$ であった。

Table 4 Comparative minimum inhibitory concentrations of three aminoglycosides against Gentamicin resistant *P. aeruginosa*

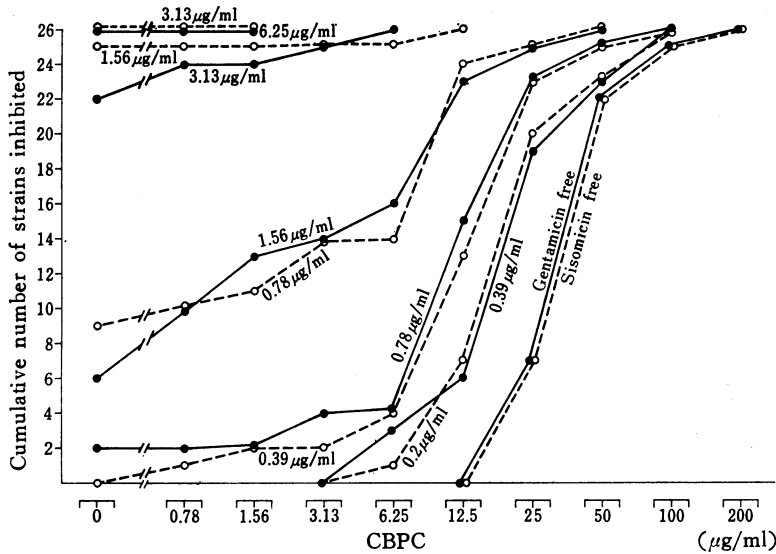
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Sisomicin		1		1		1	27
GM				1	1	5	23
DKB			1	1		1	27

Note: An inoculum was a 10^{-2} dilution of a heart infusion broth overnight culture

4) GM 耐性 *P. aeruginosa* に対する抗菌力の検討
GM 耐性 *P. aeruginosa* 30株に対する抗菌力を Table 4 に示した。30株中29株に対する GM の MIC は $50 \mu\text{g/ml}$ 以上で、そのうち28株までに対する GM の MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。これら29株に対する Sisomicin の MIC は $25 \mu\text{g/ml}$ 以上で、そのうち28株に対し $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

また DKB でもこれら29株に対する MIC は $25 \mu\text{g/ml}$ 以上、しかも28株に対する DKB の MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。すなわち GM, DKB, Sisomicin には交叉耐性の関係を認めた。GM の MIC が $25 \mu\text{g/ml}$ であった残る1株に対する Sisomicin の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、DKB の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 1 Cumulative number of strains of *Ps. aeruginosa* isolated from blood inhibited by CBPC alone and in combination with Sisomicin or GM.



2. 血中由来 *Ps. aeruginosa* に対する Sisomicin と CBPC および GM と CBPC の併用効果の比較検討
 Fig. 1 は Sisomicin と CBPC および GM と CBPC の併用効果が発育が阻止された株数の累積曲線で示した。CBPC 単独では7株を阻止するのに 25 µg/ml の CBPC を必要とするが、0.2 µg/ml の Sisomicin を併用することにより必要な CBPC の濃度は 12.5 µg/ml に低下し、また 0.39 µg/ml の Sisomicin を併用すると 12.5 µg/ml の CBPC は13株の発育を阻止した。25 µg/ml の CBPC との併用では 0.39 µg/ml の Sisomicin は23株の発育を阻止し、CBPC 単独の発育阻止株数22株にまさる成績を示した。また 0.78 µg/ml の Sisomicin 併用でも 12.5 µg/ml の CBPC の併用により24株の発育を阻止しており、やはり CBPC 50 µg/ml の単独の発育阻止株数にまさる成績を得た、これを CBPC および Sisomicin の MIC の分布からみると Sisomicin の 0.78 µg/ml あるいは 0.39 µg/ml は Sisomicin の MIC の 1/2 から 1/4 にあたり、これらの濃度の併用により CBPC の MIC を 1/2 から 1/4 に低下させていた。

次に GM と CBPC の併用効果について検討してみると、Sisomicin の濃度の2倍にあたる濃度で GM は Sisomicin と CBPC 併用時に認められたのとはほぼ同数の株の発育を阻止し、かかる併用効果を生み出す濃度差に Sisomicin と GM の MIC の差がその要因の一部をなしていた。

しかし、さらに累積曲線を検討してみると 1.56 µg/

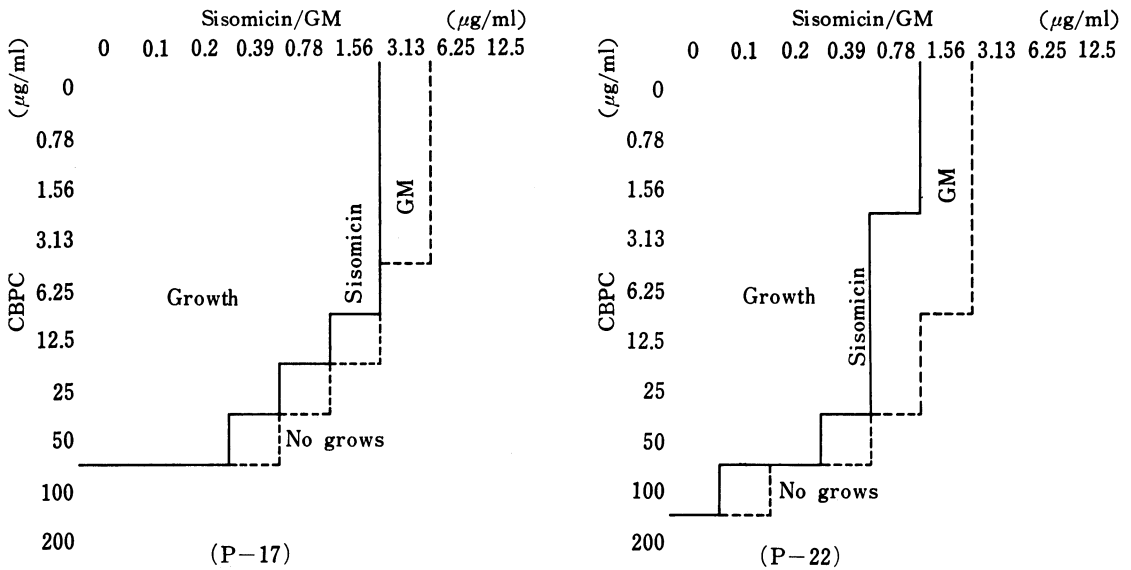
ml の GM 単独では6株の発育を阻止しているのにとどまったが、CBPC の 0.78 µg/ml あるいは 1.56 µg/ml での発育阻止株数が10株、13株と増加しているのに対し、0.78 µg/ml の Sisomicin の場合では、0.78 µg/ml あるいは 1.56 µg/ml の CBPC との併用では発育阻止株数の増加が2株にとどまり、増加率に差のある傾向が認められた。

そこで各々の株について検討を加えると、Table 5 に示すごとく MIC の 1/2 の Sisomicin を併用することにより CBPC の必要濃度が 1/4 になる株を16株認めるのに対し、MIC の 1/2 の GM では 1/4 になる株が8株、1/8に

Table 5 A comparison of MIC of CBPC alone and in combination with 1/8 to 1/2 of MIC of Sisomicin or GM for each *P. aeruginosa*

		diminished rate of MIC of CBPC				
		1	1/2	1/4	1/8	1/16
alone		26				
in combination with	1/8 MIC of Sisomicin	6	20			
	1/8 MIC of GM	5	20	1		
	1/4 MIC of Sisomicin	2	19	5		
	1/4 MIC of GM	2	14	9	1	
	1/2 MIC of Sisomicin		2	16	3	5
	1/2 MIC of GM		2	8	5	11

Fig. 2 Comparative bacteriostatic synergism between CBPC and Sisomicin / GM against two strains of *P. aeruginosa*



なる株が5株, 1/6以下になる株が11株とやゝ GM のほうが Sisomicin より CBPC との併用効果に優れた効果をもたらす傾向が認められた。MIC の 1/4, 1/8濃度の併用の場合でも同様の傾向が認められた。

このような傾向をふまえて, 上田ら⁹⁾の主張する combination index を検討したところ, Fig. 2 に示すご

とく Sisomicin と CBPC の併用効果の方が GM と CBPC との併用効果にまさる株 (P-17), と GM と CBPC の併用効果が Sisomicin と CBPC の併用効果にまさる株 (P-22) をみとめた。Table 6 に26株全株の combination index による相乗効果の優劣を示したが, 本 Table に示すごとく, combination index でみる限り GM のほうが Sisomicin に比し CBPC との併用効果が優れて認められる株が多かった。

III. 臨床的検討

症例

1976年に慶応義塾大学病院内科に入院中発熱し感染症が疑われた急性白血病患者3名, および原発巣不明の転移性腺癌患者1名に Sisomicin を投与した。

結果

Table 7 に Sisomicin の投与全症例と投与結果を示

Table 6 Comparative bacteriostatic synergism between CBPC and Sisomicin/GM against *P. aeruginosa*

$S_{SISO} > S_{GM}$:	6 strains
$S_{SISO} = S_{GM}$:	3 strains
$S_{SISO} < S_{GM}$:	17 strains

SISO: Sisomicin

Table 7 Patients treated with Sisomicin

Patients	Sex	Age	Diagnosis	Underlying Disease	Daily Dose	Duration	Other Antibiotics	Result
T. I.	♂	36	FUO	Acute Myeloblastic Leukemia (AML)	150 mg	3 days	CEZ 6 g	Effective
K. T.	♂	55	FUO	AML	150 mg	11.5 days	CEZ 8 g	Effective
H. H.	♂	41	Slight Fever	Metastatic Adenocarcinoma	50 mg 100 mg 200 mg	1 day 2 days 11 days	CEZ 3 g	(Unknown) (Sli. Effect.) ?
U. I.	♂	31	FUO	AML	100 mg 200 mg	2 days 1 day	CEZ 4 g	Ineffective

Fig. 3 T. I. 36y. Male, AML, Meningeal Leukemia & FUO

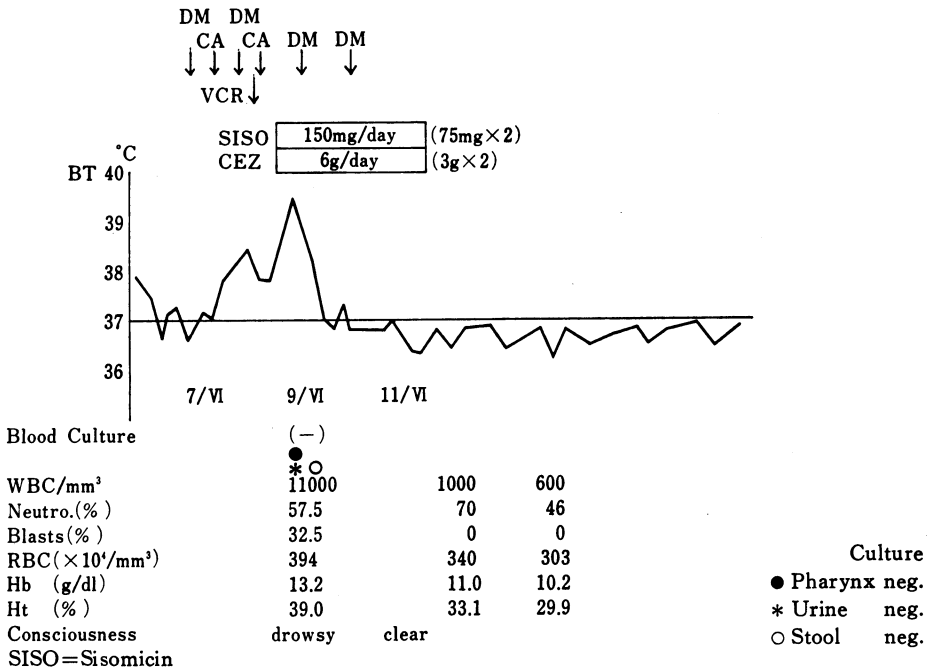
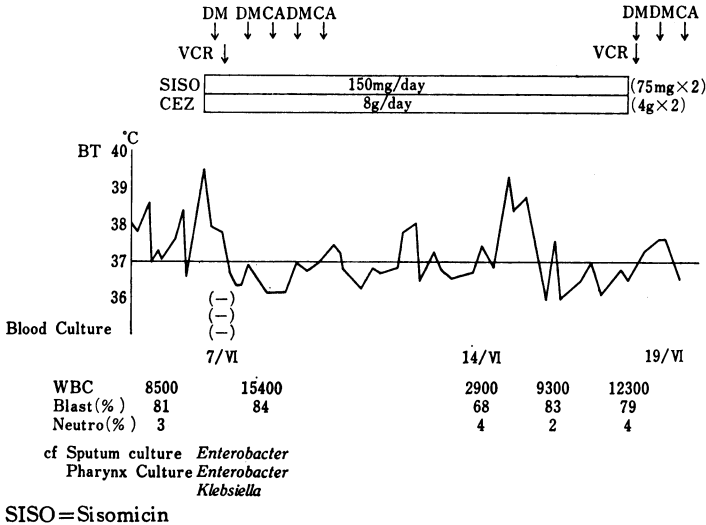


Fig. 4 K. T. 55y. Male AML & FUO



した。4例全例 CEZ 3~8g/日との併用投与例であったが、2例が有効と判定され、判定不能1例、無効1例であった。

有効例2例の症例表を Fig. 3, 4 に示した。T. I. 例 (Fig. 3) は36才の男性で急性骨髄性白血病に、白血病性髄膜炎を併発治療中のところ昭和51年6月9日 39.5°C におよぶ高熱を発生し、さらに意識状態も傾眠傾向に陥つ

たため、敗血症を疑い血液培養をくり返す一方、Sisomicin 75mg の1日2回と CEZ との併用投与を開始した。翌日より解熱傾向が認められ、意識清明となり、回復の傾向を認めたため6月11日に両薬剤の投与を打ち切った、血液、咽頭、尿、便培養は全て陰性であった。本症例の発熱を直ちに感染症によるものと断定することは危険であろうが、他にかかると高熱の原因をも求め得ず、

一応 Sisomicin, CEZ の併用投与が奏効したものと理解したい。

次の K. T. 例 (Fig. 4) は55才の男性で、急性骨髄性白血病にて本院に入院加療中6月7日より 39.5°C に及ぶ発熱を認め、骨髄芽球も80%以上と増加したため、重症感染症を疑い Sisomicin 150 mg/日と CEZ 8 g/日の併用投与を行ない、さらに抗白血病療法を施行し解熱を得た。本例も血液培養は陰性で、明らかな原因菌も不明であったが、更にまた末梢好中球は 200/mm³ 前後をくり返し、敗血症の可能性が極めて高く、一応本剤も Sisomicin および CEZ の併用投与が奏効した一例と考えられた。

IV. 考 察

グラム陰性桿菌 (GNR) 感染症に対する Aminoglycoside 系抗生剤として GM がまず開発され、その後 DKB, TOB が相次いで開発されてきた。抗 GNR 抗生剤としてこれら Aminoglycoside 系抗生剤を評価してみると、DKB, TOB は *Ps. aeruginosa* に対する抗菌力は優れている⁴⁾。しかし本文に示したごとく DKB は *E. coli*, *Klebsiella* に対する抗菌力は GM に劣り、TOB もまたこれらに対し抗菌力は劣っている⁵⁾。しかし今回開発された Sisomicin は Table 1, 2, 3 に示すごとく GM に比し *P. aeruginosa* に対しては抗菌力が優れ、*E. coli*, *Klebsiella* に対しても GM に匹敵する抗菌力を示し、今後期待しうる Aminoglycoside 系抗生剤であると思われる。

しかし本剤も AMK と異なり⁶⁾ GM と交叉耐性の関係にあることは、本邦でも GM 耐性菌の増加してきた現在^{7,8,9)} その使用にあたり症例を慎重に選択する必要がある。

次に本剤と CBPC との *P. aeruginosa* に対する併用効果について GM と CBPC との併用効果を比較検討してみる。*P. aeruginosa* に対する GM, TOB, DKB, といった各種 Aminoglycoside 系抗生剤と、CBPC, Sulbenicillin (SBPC), Ticarcillin (TIPC) との *in vitro* における相乗作用については筆者らは既に報告し^{2,5,10,11,12)}、臨床的にも血液疾患に合併した *P. aeruginosa* 敗血症治療上 GM, TOB と CBPC, SBPC の大量併用療法の必要性および有用性についても報告してきた^{5,13,14,15)}。

今回の検討でも Sisomicin と CBPC の間には *P. aeruginosa* に対し相乗作用が認められ、しかも発育阻止株数でみると Sisomicin と GM の MIC の差が試験管内実験での相乗効果の検討成績に影響していた。さらに各々の株について MIC の 1/2, 1/4, 或は 1/8 の濃度の Sisomicin あるいは GM の併用により発育阻止に必要

な CBPC の MIC を、どの程度低下し得るか検討してみると、やゝ GM が Sisomicin にまさる傾向が認められ、combination index を求めると、Sisomicin より GM にすぐれた併用効果を認める場合が多い傾向にあった。ただし、combination index による *in vitro* における Sisomicin が GM に劣る成績をいかに臨床的に評価するかは今後検討すべき問題であろう。

最後に今回検討した臨床例について若干の検討を加えたいが、今回の検討では、症例も少なく全て CEZ の併用投与例であり、かつ原因菌も不明であったことなどより今後さらに症例をつみ重ねて検討すべきと思われるが、特記すべき副作用もなく、2例が一応有効と判定され、臨床的に一応の評価に値する抗生剤の一つと考えられた。

V. 結 語

新しく開発された Sisomicin につき基礎的、臨床的検討を加えた。その結果、

- 1) *E. coli*, *Klebsiella*, に対する抗菌力は Sisomicin は DKB にまさり、GM とほぼ同等であった。
- 2) *P. aeruginosa* に対する Sisomicin の抗菌力は GM DKB に比べ優れていた。
- 3) GM 耐性 *P. aeruginosa* に対し Sisomicin は GM と交叉耐性の関係にあった。
- 4) Sisomicin と CBPC との間に試験管内実験で相乗阻止効果がみとめられた。ただし GM と CBPC との場合にくらべ *P. aeruginosa* に対する場合やゝ劣る傾向にあった。
- 5) Sisomicin を投与した4例中2例が有効例であった。特記すべき副作用は全例認められなかった。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 *Chemotherapy* 23(8)：巻頭1~2, 1975
- 2) 富岡 一, 小林芳夫：グラム陰性桿菌に対する Sulbenicillin と Dibekacin の併用効果に関する研究 *Jap. J. Antibiot.* 29: 597~600, 1976
- 3) KOBAYASHI, Y.: Effect of combined use of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. *Keio J. Med.* 25: 151~162, 1976
- 4) 上田 泰, 松本文夫, 斉藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 小林千鶴子, 柴 孝也, 山路武久, 三枝幹文：Tobramycin にかんする臨床的研究 *Chemotherapy* 23: 956~964, 1975
- 5) 長谷川弥人, 富岡 一, 外山圭助, 安藤泰彦, 小川哲平, 藤山順豊, 陳 田柏, 増田剛太, 中沢堅次, 金子盾三, 村木宏行, 鈴木洋司, 小林芳夫：グラム陰性桿菌敗血症の抗生剤療法に関する研究。— Tobramycin とその併用療法の検討, *Chemotherapy*

- 23 : 970~975, 1975
- 6) TOMIOKA, S.; Y. KOBAYASHI & M. HASEGAWA: Clinical Study of BBK 8 on gentamicin (GM) resistant gram negative rods (GNR), In: Chemotherapy. Vol. 1 edited by Williams, J. D. and Geddes, A. M. Plenum Publishing Corporation, New York, 1976, 417~420
- 7) 島田 馨, 稲松孝思, 紺野昌俊, 生方公子, 富岡 一, 小林芳夫, 内田 博, 小林章男, 久保勢津子, 斉藤 篤, 上田 泰, 清水喜八郎, 奥住捷子: ゲンタマイシン耐性菌の研究. Chemotherapy 23 : 2599~2604, 1975
- 8) 小林章男, 岩間江美, 久保勢津子, 島田 馨, 稲松孝思, 紺野昌俊, 生方公子, 富岡 一, 小林芳夫, 内田 博, 斉藤 篤, 上田 泰, 清水喜八郎, 奥住捷子: ゲンタマイシン耐性菌の研究 (第2報) Chemotherapy 24 : 1506~1510, 1976
- 9) TOMIOKA, S. & Y. KOBAYASHI: Clinical and experimental studies on Amikacin against Gentamicin resistant gram negative rods. Drugs under Experimental and Chincial Research 3 : 115~122, 1977
- 10) 富岡 一, 小林芳夫: 敗血症, 治療 59 : 15~20, 1977
- 11) 小林芳夫, 富岡 一, 長谷川弥人: 緑膿菌感染症に対する抗生剤療法の *in vitro* における検討. Jap. J. Antibiot. 30 : 209~214, 1977
- 12) 富岡 一, 小林芳夫: Ticarcillin のグラム陰性桿菌に対する基礎的検討. Chemotherapy 25 (9) : 2463~2470, 1977
- 13) 長谷川弥人, 富岡 一, 小林芳夫: C. P. C. 敗血症. 臨床医 1 : 564~567, 1975
- 14) 富岡 一, 小林芳夫: 血液疾患における敗血症. 最新医学 31 : 1342~1350, 1976
- 15) HASEGAWA, M.; S. TOMIOKA & Y. KOBAYASHI: Clinical studies of gram negative rods: (GNR) Septicemia at Keio University Hospital In: Chemotherapy vol. 1 edited by Williams, J. D. and Geddes, A. M. Plenum Publishing Corporation, New York, 151~154, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SISOMICIN

SUSUMU TOMIOKA, YOSHIO KOBAYASHI, ISAO AOKI, MASAYUKI NEGISHI,
 KEISUKE TOYAMA, MITSUTO HASEGAWA
 Department of Central Clinical Laboratory, Internal Medicine,
 Keio University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies with Sisomicin, a new aminoglycoside antibiotic, resulted in the following:

1. The antibacterial activity of Sisomicin against *E. coli* and *Klebsiella* was superior to that of Dibekacin and almost equal to that of Gentamicin.
2. Antibacterial activity of Sisomicin against *P. aeruginosa* was superior to that of Gentamicin and Dibekacin.
3. Against Gentamicin-resistant *P. aeruginosa*, Sisomicin had crossresistance with Gentamicin.
4. In *in vitro* experiments a synergistic inhibitory effect between Sisomicin and Carbenicillin was observed.

On *P. aeruginosa*, however, the inhibitory activity appeared to be slightly less, when compared with that of Gentamicin and Carbenicillin.

5. Two out of four patients treated with Sisomicin responded to therapy. Adverse drug reactions were not reported or observed.