

Sisomicin の基礎的および臨床的検討

早川 裕・美田誠二・小花光夫・松岡康夫・東 冬彦・藤森一平
川崎市立川崎病院内科

Sisomicin は *Micromonospora inyoensis* から産生された新しいアミノグリコシッド系抗生物質で¹⁾、その抗菌スペクトラムは Gentamicin とほぼ同様であるとされている^{1,2)}。

今回、私達は本剤の基礎的検討と、内科領域に應用して臨床的観察を行なったので報告する。

I. 抗 菌 力

諸種の病巣から分離した大腸菌8株、クレブシエラ8株、セラチア10株および緑膿菌10株の Sisomicin に対する感受性を日本化学療法学会感受性試験標準法³⁾により測定し、さらに他のアミノグリコシッド系抗生物質である KW 1062, Gentamicin (以下 GM と略す), Kanamycin (以下 KM と略す) および Streptomycin (以下 SM と略す) に対する感受性の成績と比較した。各臨床分離菌の Sisomicin, KW 1062, GM, KM, SM に

対する感受性分布は Table 1 から4に示すとおりである。

Sisomicin の MIC は大腸菌では 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ 、クレブシエラでは 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ で8株中7株が分布し、その抗菌力は KW 1062, GM, KM とほぼ同等であった。セラチアでは Sisomicin の MIC は 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に10株中5株が、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に残りの5株が分布した。これに対し KW 1062, GM, KM, の MIC は 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ で10株中5株が分布し、これらは Sisomicin より一段階強い抗菌力を示した。緑膿菌では Sisomicin の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものが10株中5株であったが、KW 1062, GM, KM では各1株であり、Sisomicin は KW 1062, GM, KM に比して強い抗菌力を示した。

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to aminoglycoside antibiotics (8 isolates)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Sisomicin	3	2	3					
KW1062	2	2	4					
GM	2	1	5					
KM	2	1	4					1
SM	1	2	1	1		1	1	1

(Inoculum Size 10^6)

Table 3 Susceptibility of *Serratia marcescens* to aminoglycoside antibiotics (10 isolates)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Sisomicin			3	2				5
KW1062		2	3		1	2	2	
GM		3	2	1	1	2	1	
KM		3	2			1		4
SM			4			2	1	3

(Inoculum Size 10^6)

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to aminoglycoside antibiotics (8 isolates)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Sisomicin	1	5	1		1			
KW1062		5	2	1				
GM		6	1	1				
KM		4	3		1			
SM		6	1					1

(Inoculum Size 10^6)

Table 4 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycoside antibiotics (10 isolates)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Sisomicin		● 1		1	3	2	2	1
KW1062		●		1		3	3	3
GM		●	1			3	3	3
KM	● 1						2	7
SM		●		1		2	1	6

● JC-1 *E. coli*

(Inoculum Size 10^6)

Table 5 Clinical effect of Sisomicin (16 cases)

No.	Name	Age & Sex	Diagnosis	Causative organisms	Sisomicin			Clinical effect	Side effect	Underlying disease
					Total dose (mg)	Daily dose (mg)	Duration (days)			
1	H. U.	54 ♀	Pneumonia	Unknown	1,650	150	11	Good	—	—
2	M. T.	26 ♂	Pneumonia	Unknown	750	150	5	Poor	—	—
3	Y. N.	69 ♀	Pneumonia	Unknown	400	50	8	Poor	—	Lung cancer
4	S. I.	45 ♂	Pneumonia	Unknown	1,000	100	10	Poor	—	—
5	M. K.	29 ♀	Pneumonia	Unknown	550	100	6	Poor	—	Congestive heart failure
6	T. S.	78 ♀	Pneumonia	Unknown	600	100	6	Unknown	—	Lung cancer
7	H. I.	46 ♂	Acute Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	700	100	7	Good	—	Athetosis (Catheter)
8	H. H.	74 ♂	Acute Pyelonephritis	<i>Enterococcus</i>	300	50	6	Good	—	Cerebral thrombosis
9	H. K.	65 ♂	Acute Pyelonephritis	<i>Enterobacter</i>	700	100	7	Good	—	Cerebral thrombosis
10	R. T.	73 ♂	Chronic Pyelonephritis	<i>Ps. aeruginosa</i>	1,000	200	5	Good	—	Subarachnoidal hemorrhage
11	D. O.	76 ♂	Chronic Pyelonephritis	<i>Ps. aeruginosa</i>	500	100	5	Good	—	Cerebral thrombosis
12	M. S.	66 ♂	Chronic Pyelonephritis	<i>Ps. aeruginosa</i>	700	100	7	Good	—	Cerebral thrombosis (Catheter)
13	K. K.	52 ♀	Chronic Pyelonephritis	<i>Enterococcus</i>	500	100	5	Good	—	Cerebral thrombosis (Catheter)
14	H. I.	73 ♀	Chronic Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	500	100	5	Good	—	Congestive heart failure
15	K. M.	76 ♂	Chronic Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	500	100	5	Good	—	Cerebral thrombosis
16	Y. Y.	40 ♀	Chronic Pyelonephritis	<i>P. mirabilis</i>	500	100	5	Good	—	Diabetes mellitus

II, 臨床成績

1. 対象

対象患者は当院内科入院の16例で、その内訳は Table 5 に示した。

性別は男9例、女7例で、年齢は26才から78才にわたっており、平均年齢は59才で、60才以上の高齢者は9例である。

疾患別にみると肺炎6例、急性腎盂腎炎3例、慢性腎盂腎炎7例である。

尿路感染症は全例とも入院後に続発したものである。

尿路感染症のうち症例7, 12, 13の3例は尿路障害を有し、カテーテル留置例である。対象患者の基礎疾患は肺癌2例、心不全2例、脳血管障害7例、アテトーゼ1例、糖尿病1例で、3例は基礎疾患がなかった。

2. 用法

Sisomicin の投与法は、ほとんどの症例で1回 50 mg (ただし症例1, 2では 75 mg) 1日2回 (症例3と8のみ1日1回) 筋注した。

投与期間は5日から11日におよび、総投与量は 300 mg から 1650 mg にわたっていた。効果の判定は原因菌の消失、自覚症状の改善等を参考として著効、有

効、無効とした。

3. 臨床成績

Sisomicin の疾患別治療成績は Table 6 に示す如くで、肺炎の6例では、有効1例、無効4例、不明1例であった。不明であった1例(症例6)は肺癌に合併した例で、死戦期に相当したため効果判定を明らかにすることができず判定不能とした。

急性腎盂炎の3例及び慢性腎盂腎炎の7例では全例有効であった。

尿路感染症で起炎菌別に効果をみると、慢性腎盂腎炎例では3例に緑膿菌、2例に大腸菌、1例に腸球菌及び

Table 6 Therapeutic effect of Sisomicin (16 cases)

Diseases	No. of cases	Good	Poor	Unknown	Therapeutic effect (%)
Pneumonia	6	1	4	1	20
Acute pyelonephritis	3	3	0	0	100
Chronic pyelonephritis	7	7	0	0	100

変形菌を検出したが、本剤はいずれの起炎菌に対しても効果を認めた。特に緑膿菌感染症に本剤の効果を認めたことは注目された。

4. 副作用

自覚症状では、意識障害を有する症例13を除く15例で見ると、本剤使用によりなんらかの症状を訴えたものはいなかった。

また、皮疹などのアレルギー症状を認めた例もなかった。検査所見では、Table 7, 8 に示す如く11例について本剤投与前後の末梢血液検査、肝機能検査を10例について腎機能検査を施行した。末梢血液検査では本剤使用前後における赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値及び血少板数の成績をみると、本剤使用中に輸血を施行した症例3を除いて明らかな変動は認められなかつ

た。

症例12では好酸球増多を認めた。本例では Sisomicin 使用前で好酸球百分率が0%であったが、本剤終了時で19%と増多を認め、終了から14日後で5%に減少を認めたことから本剤による影響が考えられた。

肝機能検査では、症例4において本剤開始前の成績は GOT 23 IU, GPT 19 IU, アルカリフォスファターゼ 212 IU であったのが本剤終了時 GOT 70 IU, GPT 67 IU, アルカリフォスファターゼ 731 IU と上昇を認めた。本剤終了時から10日後には GOT 55 IU, GPT 58 IU, アルカリフォスファターゼ 766 IU で、GOT, GPT の改善を認めた。

また、症例13において本剤開始前 GOT 35 IU, GPT 25 IU であったが、終了時には GOT 60 IU, GPT 39

Table 7 Clinical laboratory findings before and after administration of Sisomicin (1) (11 cases)

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Hematocrit (%)		WBC ($1/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
3	145	236	4.6	7.5	17.9	25.3	14,900	10,400	17.9	25.3
4	378	383	14.2	12.6	41.9	37.7	11,200	11,700		
5	414	382	11.0	10.7	38.9	36.7	7,900	8,300	13.1	11.4
6	340	360	11.9	12.5	36.3	36.5	6,600	6,100	18.5	29.5
10	286	239	8.9	7.6	28.5	29.0	6,200	5,700	42.1	37.6
11	415	402	13.8	13.2	39.1	40.2	9,400	6,100	16.3	18.7
12	426	468	12.0	13.6	36.7	42.1	9,600	12,300	49.0	39.6
13	301	325	8.4	9.0	26.2	28.6	7,400	14,100	26.2	28.6
14	370	387	12.1	13.3	38.4	42.4	6,200	5,800	19.5	19.5
15	338	360	11.8	12.6	33.0	36.2	3,800	5,100	18.0	15.1
16	298	287	11.4	11.0	35.9	34.8	5,900	6,800	20.0	34.0

No. 3: Blood transfusion 400 ml

Table 8 Clinical laboratory findings before and after administration of Sisomicin (2) (11 cases)

No.	GOT IU		GPT IU		Al-phos. IU		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
3	10	11	5	11	91	161				
4	23	70	19	67	212	307	11.1	13.1	0.9	1.1
5	22	17	14	2	135	102	38.7	27.9	1.4	1.1
6	25 u	30 u	23 u	38 u	*2.8 u	*3.9 u			1.4	1.3
10	20	18	15	13	130	10.4	23.8	28.9	1.8	1.7
11	23	19	24	20	104	96	12.3	13.4	0.7	0.9
12	9	7	14	6	113	113	20.1	29.7	0.6	0.7
13	35 u	60 u	25 u	39 u	*2.4 u	*3.5 u			1.5	1.9
14	8	14	10	4	88	86	13.7	13.1	0.8	0.9
15	33	35	26	19	113	105	12.2	11.7	1.2	1.1
16	101	22	54	11	226	138	10.5	14.2	0.7	0.7

* Bessey-Lowry method

IU と上昇を認めた。

本剤終了時から9日後には GOT 35 IU, GPT 20 IU と改善を認めた。

以上2症例の肝機能検査異常は本剤によるものと考えられた。

腎機能検査では、BUN を8例に測定した。本剤開始前の成績で、すでに 20 mg/dl 以上の高値を呈した3例を含めて、投与前後の成績の間で明らかな変動を認めなかった。血清クレアチニンは10例に測定したが、本剤開始前の成績ですでに 1.5 mg/dl 以上の高値を呈した2例を含めて、投与前後の成績の間に本剤によると思われる変動は認められなかった。

症例13では本剤開始前ですでに血清クレアチニン 1.5 mg/dl であり、終了時には 1.9 mg/dl と上昇を呈したが、本例はもともと腎障害を有しており経過からみて動揺範囲内の成績と思われた。

その他、症例6で本剤終了時尿糖の出現を認めたが、本例は高令者で、発熱を有し、ほとんど食事摂取不可能であったことから本剤使用のためよりも上記による二次的な耐糖能障害が考えられた。

症例16では本剤使用前後で Audiogram 検査を施行したが、聴力の異常は認められなかった。

III. 考 案

Sisomicin は *Micromonospora inyoensis* から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¹⁾、その抗菌スペクトラムは GM とほぼ同様^{1,4,5,6)}であるといわれている。各種臨床分離菌のうちブドウ球菌、大腸菌、クレブシエラ菌、サルモネラ菌およびシトロバクター菌に対して Sisomicin は GM および Tobramycin と同等の抗菌力を^{6,7,8)}示すと報告されている。

私達の大腸菌およびクレブシエラ菌に対する感受性試験の成績でも Sisomicin は GM, KW 1062 および KM と同等の抗菌力を示した。セラチアに対しては Sisomicin は GM より抗菌力は^{6,8)}弱いと報告されているが、私達のセラチアに対する感受性試験の成績でも Sisomicin は KW 1062 および GM に比して一段階弱い抗菌力を示した。

緑膿菌に対しては Sisomicin の抗菌力は GM と同等⁶⁾または^{8,9,11)}強いとされ、しかも GM 耐性菌に対して効果があると報告されている。

私達の緑膿菌に対する感受性試験の成績でも Sisomicin は KW 1062 および GM よりも一段階強い抗菌力を示した。

Sisomicin の臨床成績をみると肺炎6例では、有効1例、無効4例、不明1例であり、不明を除く有効率は20%であった。尿路感染症では、急性腎盂腎炎3例および

慢性腎盂腎炎7例においていずれも有効であった。

緑膿菌は新抗生剤の開発及び実用化に伴って近年増加しつつある難治性感染症の起炎菌の一つである。慢性腎盂腎炎の3例で緑膿菌を認めた。

この3例に Sisomicin を使用したところいずれも菌消失を認めた。これは注目すべき成績と思われた。

副作用として皮疹は認められなかった。本剤使用前後の血液検査で1例に好酸球増多を認めた。肝機能検査で本剤使用后1例に GOT, GPT およびアルカリフォスファターゼの上昇、他の1例に GOT, GPT の上昇を認めた。これらは本剤終了後改善を認めた。腎機能検査では本剤投与によると思われる血清クレアチニンおよび BUN の上昇例はなかった。

1例で本剤使用前後で Audiogram による聴力検査を施行したが、聴力障害は認めなかった。

以上の成績から本剤はグラム陰性菌による感染症、とくに緑膿菌感染症の有用な抗生剤として評価されるべきであろう。

IV. 結 論

Sisomicin について基礎的および臨床的検討を行った結果、つぎの成績を得た。

1) 抗菌力: Sisomicin の各種臨床分離菌に対する感受性試験を施行した結果、大腸菌、クレブシエラでは KW 1062, GM および KM とほぼ同等であった。セラチアでは KW 1062, GM および KM よりも弱い抗菌力であった。緑膿菌では KW 1062, GM および KM にまさる抗菌力であった。

2) 臨床成績: 肺炎では6例中有効1例、無効4例、判定不能1例であった。急性腎盂腎炎3例(大腸菌例、腸球菌例およびエンテロバクター例の各1例および慢性腎盂腎炎7例(緑膿菌例3例、大腸菌例2例、腸球菌および変形菌例の各1例)では全例有効であった。

計16例中有効11例、無効4例、判定不能1例で有効率は73.3%であった。

3) 副作用: 1例で好酸球増多を、1例で GOT, GPT, アルカリフォスファターゼの上昇を、他の1例で GOT, GPT の上昇を認めた。

文 献

- 1) 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. Antibiot. 23: 551~554, 1970
- 2) WAGMAN, G. H.; R. T. TESTA & J. A. MARQUEZ: Antibiotic 6640. II, Fermentation, isolation and properties. J. Antibiot. 23: 555~558, 1970

- 3) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 16 : 98~99, 1968
- 4) WAITZ, J. A.; E. L. MOSS JR. E. M. ODEN & M. J. WEINSTEIN: Antibiotic 6640. III, a new broad-spectrum aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiot.* 23 : 559~565, 1970
- 5) BULGER, R. J.; S. SIDDI & W. M. M. KIRBY: Laboratory and clinical studies of gentamicin a new broad-spectrum antibiotic. *Ann. Intern. Med.* 59 : 593~604, 1965
- 6) WAITZ, J. A.; E. L. MOSS JR. C. G. DRUBE & M. J. WEINSTEIN: Comparative activity of sisomicin, gentamicin, kanamicin and tobramycin. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 2 : 431~437, 1972
- 7) CROWE, C. C. & E. SANDERS: Sisomicin: Evaluation *in vitro* and comparison with gentamicin and tobramycin. *Antimicrob. Ag. Chemother* 3 : 24~28, 1973
- 8) HYAMS, P. J.; M. S. SIMBERKOFF & J. J. RAHAL JR.: *In vitro* bactericidal effectiveness of four aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 3 : 87~94, 1973
- 9) YOUNG, L. S. & W. L. HEWITT: Activity of five aminoglycoside antibiotics *in vitro* against gram-negative bacilli and *staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 4 : 617~625, 1973
- 10) 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
- 11) WELLING, P. G.; A. MOSEGAARD & P. O. MADSEN: Sisomicin treatment of complicated urinary tract infections: efficacy, tolerance and pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.* 14 : 567~573, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN

YUTAKA HAYAKAWA, SEIJI MITA, MITSUO OBANA,
YASUO MATSUOKA, FUYUHIKO HIGASHI, IPPEI FUJIMORI
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Sisomicin is a new antibiotic, derived from *Micromonospora inyoensis*. The drug has a broad antibacterial spectrum; it is especially active against *Pseudomonas aeruginosa*. In sensitivity tests, the following results were obtained: *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* were as sensitive to Sisomicin as to Gentamicin. *Serratia marcescens* is less susceptible to Sisomicin than to Gentamicin. Against *Pseudomonas aeruginosa*, Sisomicin is more active than Gentamicin.

Sisomicin, 50 to 200 mg/day, (300-1,650 in total) was clinically administered for from 5 to 11 days.

Out of 6 patients with respiratory tract infection and 10 with urinary tract infections, 11 (73.3%) responded to therapy and were judged "effective". In respiratory tract infections, Sisomicin treatment was "effective" in 1 and "ineffective" in 4 patients. The response of one patient could not be conclusively assessed. In urinary tract infections by *E. coli*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa*, Sisomicin was "effective" in all 10 patients.

Audiometric tests of one patient were negative. Eosinophilia, elevations of GOT, GPT and Alkaline phosphatase values were recorded in one, and an increase in GOT and GPT in another patient.