

Sisomicin の基礎的臨床的研究

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修・右馬文彦・上田良弘・前原敬悟・牧野純子  
関西医科大学第一内科学教室

*Micromonospora inyoensis* より産生される新しいアミノ配糖体系抗生剤である Sisomicin は、Gentamicin (GM) によく似た化学構造式をもつが、それらよりいくつかの優れた点をもつものとして注目されている。  
今回、私共は本剤について基礎的、臨床的研究を行なったのでその成績について報告する。

I. 感 受 性

病巣より分離した菌および教室保存の菌株について Sisomicin の MIC を測定し、他のアミノ配糖体系抗生剤と比較した。測定方法は日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>によった。なおグラム陰性桿菌については接種菌量  $10^8$ /ml (以下原液という) および  $10^6$ /ml (以下100倍希釈という) とで行なった。

まず *Pseudomonas aeruginosa* 45株に対する Sisomicin の MIC は  $0.4 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  にあるが、そのピークは  $0.8 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$  で Tobramycin (TOB) とほぼ同様な分布を示している (Fig. 1)。100倍希釈では Sisomicin のピークは TOB より鋭く、 $0.4 \mu\text{g/ml}$  に移行し、他のいずれのアミノ配糖体より優れた MIC を示す (Fig. 2)。

これら分布を各株の相関関係で見ると (Fig. 3)、原液接種のばあい GM と Sisomicin はほぼ相関関係にあるが、100倍希釈では Sisomicin の方がやゝすぐれた MIC

Fig. 1 Antibacterial activity of Sisomicin ( $10^8$ /ml) *Pseudomonas aeruginosa* 45 strains

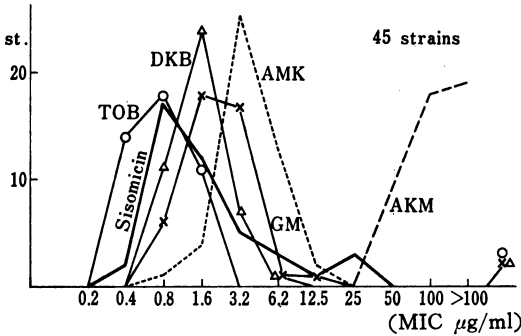


Fig. 2 Antibacterial activity of Sisomicin ( $10^6$ /ml) *Pseudomonas aeruginosa* 50 strains

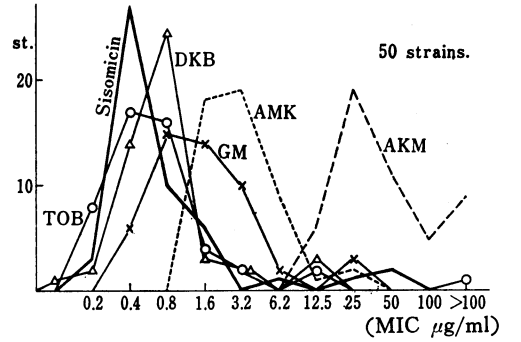


Fig. 3 Cross sensitivity (1)

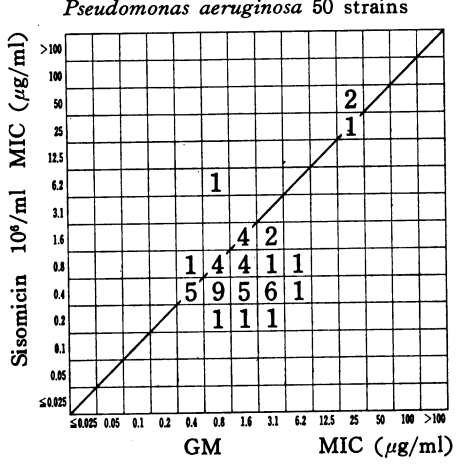
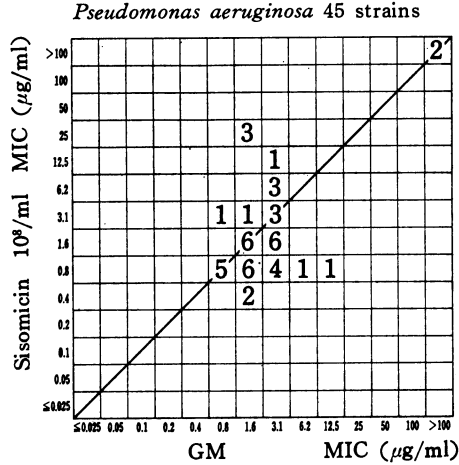


Fig. 4 Cross sensitivity (2)

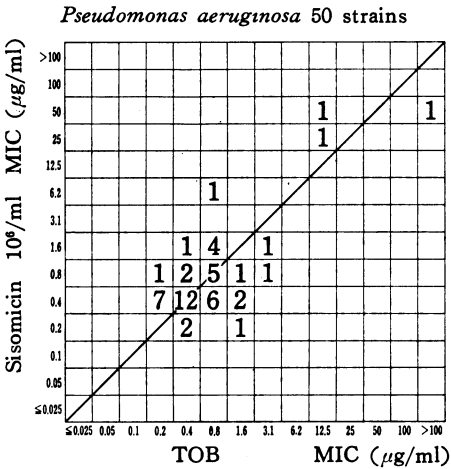
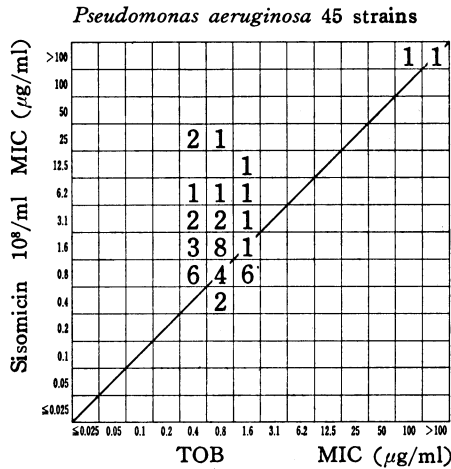
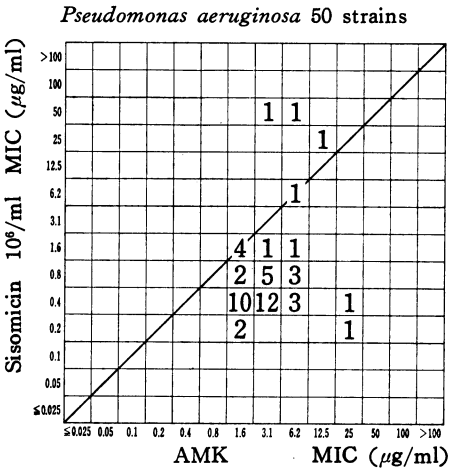
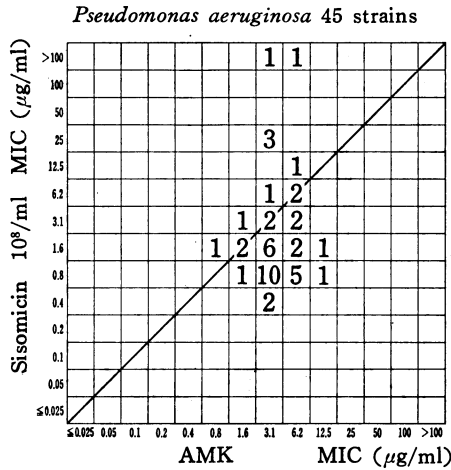


Fig. 5 Cross sensitivity (3)



を示している。

TOB は原液接種では、Sisomicin よりやや良いようであるが100倍希釈接種ではほぼ匹敵している (Fig. 4)。

Amikacin (AMK) との相関では原液および100倍希釈接種ともに Sisomicin の方がすぐれ、ことに後者で差が強くなる (Fig. 5)。

Deoxy Kanamycin (DKB) と Sisomicin との相関関係では原液で45株中11株が両者同じ MIC を示し、他は Sisomicin より1～2段劣るもの、優れるものなどがあるが、100倍希釈では Sisomicin および DKB ともに MIC の低下をみとめる (Fig. 6)。

*Proteus mirabilis* 17株に対する Sisomicin の MIC

は、そのほとんど (15株) が 0.8～1.6  $\mu\text{g/ml}$  にあり、ついで GM, DKB, TOB, AMK, Amino-deoxy KM (AKM) の順となり、Sisomicin がもっともすぐれた MIC を示し (Fig. 7), 菌液の100倍希釈ではさらによくなっている (Fig. 8)。

これら相関関係をみると、GM よりすぐれた株が多く (Fig. 9), TOB, DKB, AMK との比較でも同じ傾向がみられている (Fig. 10, 11, 12)。

その他 *Staph. aureus*, *E. coli* および *Klebsiella* については株数は少ないが Table 1 に示したように、Sisomicin はおおむね GM に匹敵した MIC を示している。

Fig. 6 Cross sensitivity (4)

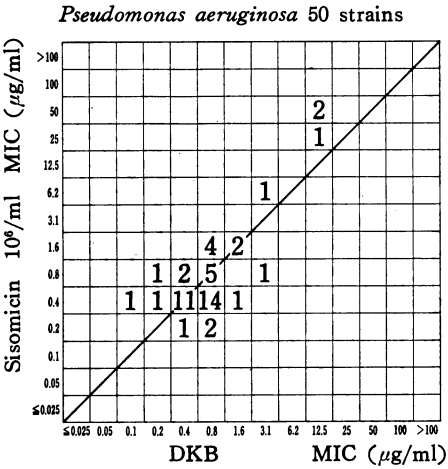
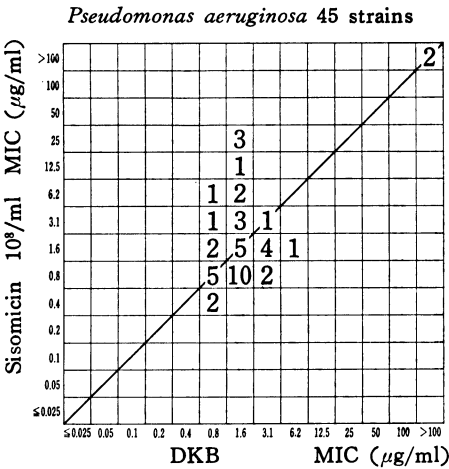


Fig. 7 Antibacterial activity of Sisomicin (10<sup>8</sup>/ml) *Proteus mirabilis* 17 strains

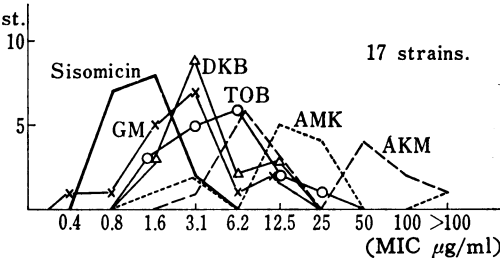


Fig. 8 Antibacterial activity of Sisomicin (10<sup>8</sup>/ml) *Proteus mirabilis* 17 strains

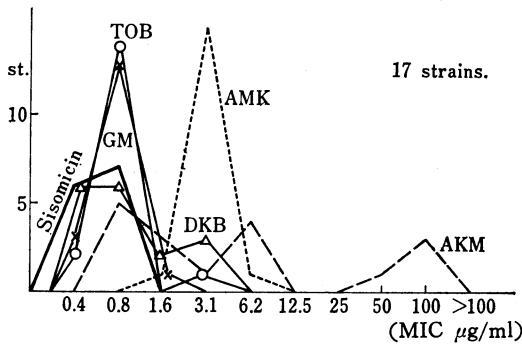


Fig. 9 Cross sensitivity (5)

*Proteus mirabilis* 17 strains

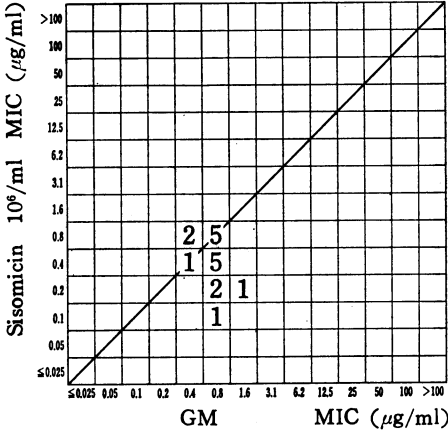
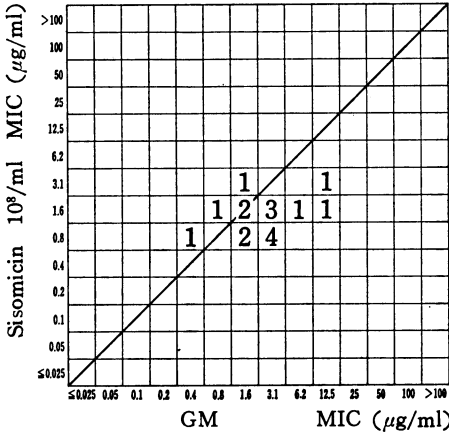


Fig. 10 Cross sensitivity (6)  
*Proteus mirabilis* 17 strains

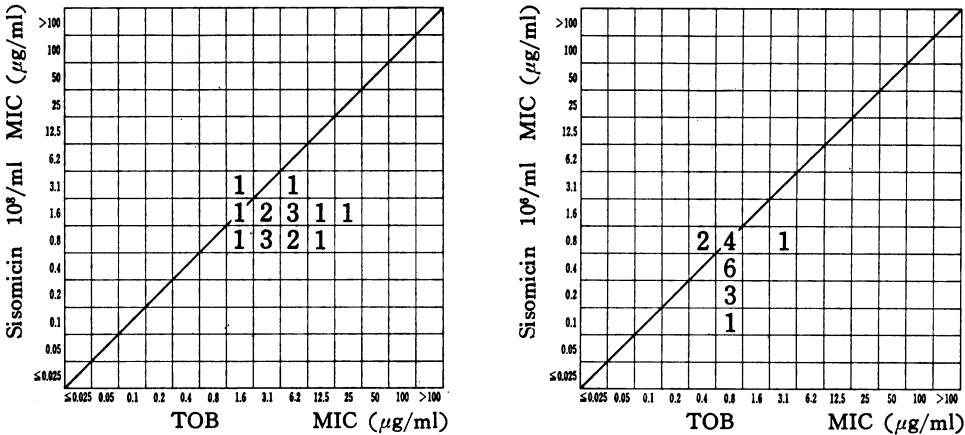


Fig. 11 Cross sensitivity (7)  
*Proteus mirabilis* 17 strains

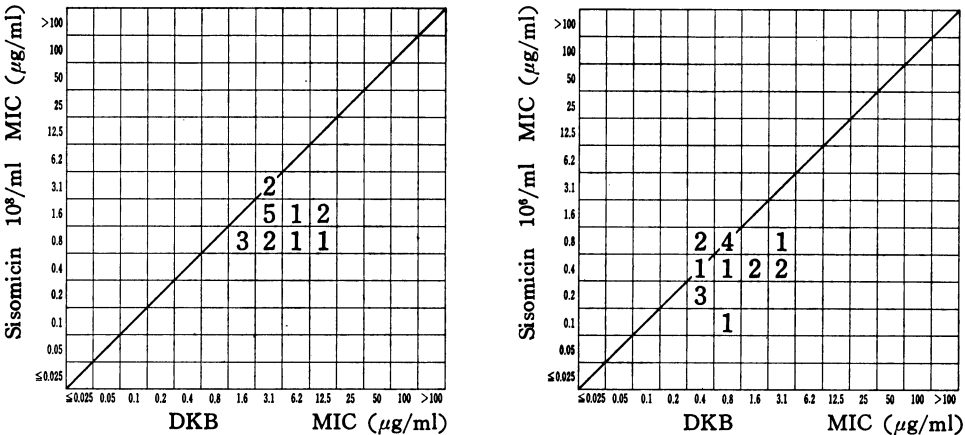


Fig. 12 Cross sensitivity (8)  
*Proteus mirabilis* 17 strains

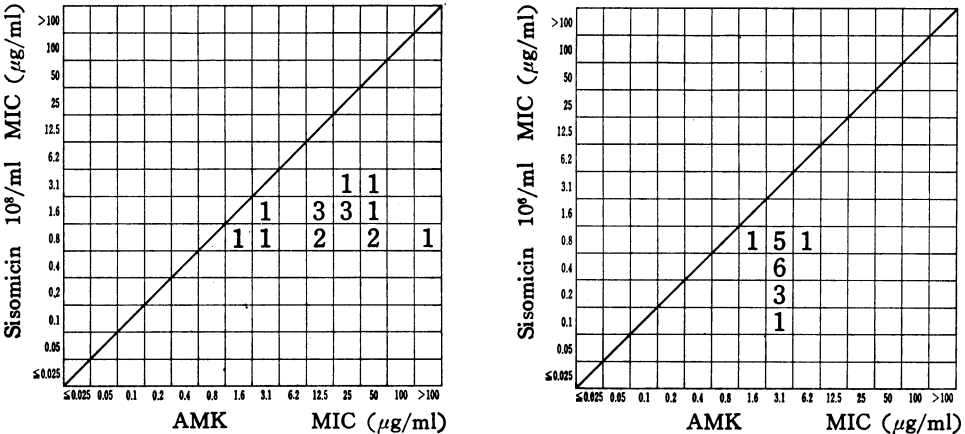


Table 1 MIC of miscellaneous bacteria

*Staph. aureus*

| Strain | Drug | Siso-<br>micin | GM  | TOB | DKB | AMK |
|--------|------|----------------|-----|-----|-----|-----|
| 1      |      | 0.4            | 0.1 | 0.8 | 0.8 | 0.4 |
| 2      |      | 0.1            | 0.1 | 0.8 | 0.4 | 0.4 |
| 3      |      | 0.2            | 0.4 | 0.8 | 0.4 | 0.8 |

*E. coli*

| Strain | Drug | Siso-<br>micin | GM  | TOB | DKB | AMK |
|--------|------|----------------|-----|-----|-----|-----|
| 1      |      | 0.8            | 0.8 | 0.8 | 1.6 | 1.6 |
| 2      |      | 0.2            | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 1.6 |
| 3      |      | 0.4            | 0.1 | 0.4 | 0.2 | 0.4 |

*Klebsiella*

| Strain | Drug | Siso-<br>micin | GM  | TOB | DKB | AMK |
|--------|------|----------------|-----|-----|-----|-----|
| 1      |      | 0.4            | 0.2 | 0.8 | 0.4 | 1.6 |
| 2      |      | 0.8            | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 1.6 |
| 3      |      | 0.4            | 0.4 | 0.8 | 0.8 | 1.6 |

μg/ml

## II. 吸収・排泄

## 1) ラットにおける成績

Wistar 系ラットに 40 mg/kg を筋肉内に注射して各臓器をとり出し、乳鉢で磨碎し、24時間 4°C に放置し、枯草菌 ATCC 6633 を用いる帯培養法<sup>2)</sup>により、その濃度を測定した。なお Standard Curve は pH 7.2 の磷酸緩衝液で Sisomicin を溶解作製した。

その臓器内濃度は、他のアミノ糖系抗生剤と同様の傾向を示し、腎に最も高く、持続も長いようである。続いて血清、肺、脾、筋肉の順で、肝臓濃度は低値を示した (Table 2, Fig. 13)。

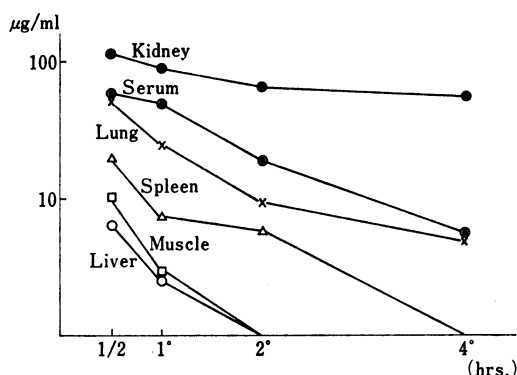
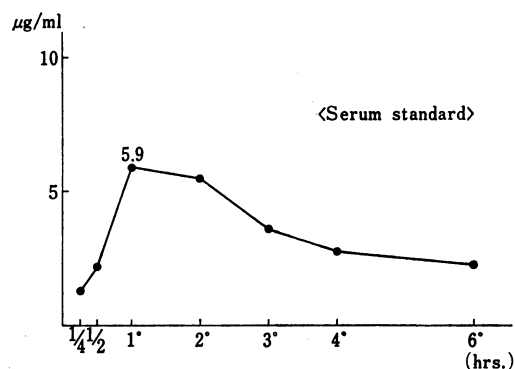
## 2) ヒトにおける成績

肝、腎機能正常の臨床使用例 1 例に Sisomicin を 40

Table 2 Tissue concentration of Sisomicin  
40 mg/kg (i. m.)

| Tissue | 30'   | 1°   | 2°    | 4°    |
|--------|-------|------|-------|-------|
| Liver  | 6.3   | 2.5  | trace | 0     |
| Spleen | 11    | 7.6  | 6.0   | trace |
| Kidney | 119.6 | 84.6 | 65.4  | 55.7  |
| Lung   | 53    | 25.2 | 9.5   | 5.1   |
| Muscle | 10.8  | 1.9  | 0     | 0     |
| Brain  | trace | 0    | 0     | 0     |
| Serum  | 55.8  | 49.7 | 18.7  | 5.4   |

μg/ml

Fig. 13 Tissue concentration of Sisomicin  
40 mg/kg i. m.Fig. 14 Blood levels and urinary excretion of  
Sisomicin 40 mg i. m.

| 0—2° | 2°—4° | 4°—6° | total |
|------|-------|-------|-------|
| 30%  | 21.5% | 17%   | 68.5% |

&lt;Buffer standard&gt;

mg 1 回筋注し、経時的に耳朶より採血し、血漿中の Sisomicin 濃度を測定した。

測定方法はラットの臓器内濃度のときと同様、帯培養法によった。また、同時に 2 時間毎に採尿し、尿中排泄量をもしらべた。なお血中濃度測定には Sisomicin のモニタール血清希釈、尿中濃度は pH 7.2 の磷酸緩衝液希釈の Standard Curve によった。

血中濃度は Fig. 14 に示すごとく、ピークは 1 時間後にあり 5.9 μg/ml を示し、6 時間目においても測定限界内にあった。

一方、6 時間までの尿中回収率は 68.5% であった。

## III. 臨床使用成績

Sisomicin を 5 例 (うち 2 例を時期をちがえて 2 回使

Table 3 Clinical results of Sisomicin treatment

| No. | Age | Sex | Diagnosis            | Isolated bacteria             | Daily dose    | days | Effect | side effect        | Underlying disease |
|-----|-----|-----|----------------------|-------------------------------|---------------|------|--------|--------------------|--------------------|
| 1   | 80  | ♀   | Cystitis             | <i>E. coli</i>                | 50 mg×1 im    | 8    | +      | —                  |                    |
| 2   | 79  | ♀   | Cystitis             | <i>E. coli</i>                | 50 mg×2 im    | 10   | —      | —                  | l-Hemiplegia*      |
|     | 79  | ♀   | Pyelonephritis acuta | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 50 mg×2 im    | 6    | +      | —                  | l-Hemiplegia*      |
| 3   | 67  | ♀   | Pyelonephritis acuta | <i>E. coli</i>                | 50 mg×2 im    | 11   | +      | —                  | r-Hemiplegia**     |
|     | 67  | ♀   | Pyelonephritis acuta | <i>Proteus E. coli</i>        | 50 mg×2 im    | 7    | +      | —                  | r-Hemiplegia**     |
| 4   | 41  | ♀   | Pyelonephritis chr.  | <i>Enterococcus</i>           | 50 mg×2 im    | 10   | +      | +<br>Itching       |                    |
| 5   | 20  | ♀   | Pyelonephritis       | <i>E. coli</i>                | 50 mg×2 im    | 8    | +      | + (?)<br>GOT, GPT↑ | Leukemia (CB-PC +) |
| 6   | 70  | ♀   | Bronchitis chr.      | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 50 mg×2 im    | 10   | —      | —                  | Asthma bronchiale  |
| 7   | 55  | ♀   | Bronchitis chr.      | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 50 mg×2 im    | 5    | —      | —                  | Pleuritis tbc.     |
| 8   | 49  | ♂   | Decubitus            | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 50 mg (local) | 10   | +      | —                  | Neuro-Behçet       |
| 9   | 35  | ♂   | Pneumonia            | <i>Klebsiella</i>             | 50 mg×2 im    | 7    | +      | —                  | Leukemia           |
| 10  | 65  | ♀   | Pneumonia            | <i>Haemophilus infl.</i>      | 50 mg×2 im    | 10   | +      | —                  | Drug allergy       |

\* } Episododes in same patient  
 \*\* }

用)の尿路感染症と、4例の呼吸器感染症、さらに1例の褥創、計10例(のべ12例)に使用し、その効果を検討した。

#### 症例1 80才 ♀ 膀胱炎

2～3日来、排尿痛および尿意頻度をきたし、尿培養にて *E. coli* を多数みとめた。Sisomicin を1日50 mg、8日間の使用により自覚症状および尿所見が著明に改善された。

#### 症例2 79才 ♀ 膀胱炎

脳血管障害で自宅療養中に煙草による火傷をおこして入院中、尿路感染が出現し、原因菌は *E. coli* であった。Sisomicin を1日100 mg、10日間使用するも、尿所見の改善は見られず、無効と判定した。本例にはもともと血清トランスアミナーゼの上昇があったが本剤を使用するもそれ以上の上昇はみとめられなかった。約3ヶ月後微熱出現し、尿中より *Pseudomonas aeruginosa* を多数みとめ再び Sisomicin を使用し、6日間で菌は消失し、一応有効であったが、中止20日後ふたたび *Pseudomonas aeruginosa* の出現をみた。なお本例は右片麻痺を伴い、バルーンを留置した複雑性尿路感染症である。

#### 症例3 67才 ♀ 腎盂腎炎

脳卒中後遺症(右片麻痺)で入院中の患者でバルーン留置を行っていたところ、37～38℃台の発熱をきたし、尿沈渣で多数の白血球をみとめ *E. coli* が検出された。

Sisomicin を1日100 mg 11日間の使用により CRP も陰性化し、諸症状の軽快をみとめた。たゞし中止1週後、再び尿に *E. coli* を認めるようになった。

約5ヶ月後、またもや38℃台の発熱を来し、尿所見の悪化、尿中菌の増加(*E. coli*, *Proteus*)などが出現したので Sisomicin 1日100 mg を7日間使用したところ、今回も著効を示した。

#### 症例4、41才 ♀ 腎盂腎炎

慢性膀胱炎の患者で加療中、尿意頻数および尿所見の悪化をきたし、尿から *Enterococcus* を証明した。パンフラン S 1日1,000 mg を19日間使用するも無効のため Sisomicin を1日100 mg 筋注にきりかえ、諸症状の改善をみとめた。本例は Sisomicin の使用4日目頃より皮膚の痒感を来したが軽度で10日間使用に耐え得た(たゞし好酸球6%とやや増加)。

#### 症例5、20才 ♀ 腎盂腎炎

急性白血病患者で *E. coli* による尿路感染症を併発し、Sisomicin を1日100 mg 使用して3日目に下熱傾向を示したが再度発熱あり、CB-PC 1日20g の併用により8日間で治癒せしめ得た。

#### 症例6 70才 ♀ 慢性気管支炎

年余にわたり気管支炎、肺気腫があり、ときに喘息様となる症例である。今回、炎症症状は著明でなかったが喀痰培養により *Pseudomonas aeruginosa* が多数出現

し、1日 100 mg の Sisomicin を使用して6日目には1時菌の消失をみとめたが11日目（中止翌日）には再び同菌種を検出し無効と判定した。

#### 症例7 55才 ♀ 慢性気管支炎

結核性肋膜炎の患者で喀痰中より常に緑膿菌を検出するため Sisomicin を1日 100 mg 5日間使用してみたが全く不変で、その後、他の抗生剤で1時陰性となったが、さらにその後にもまた検出されている。

#### 症例8 49才 ♂ 褥創

昭和48年1月より Neuro-Behçet の診断のもとに入院中で臀部褥創部より常に *Pseudomonas aeruginosa* を検出するため Sisomicin 50 mg を生食水 10 ml に溶解し、その約 5 ml を褥創周辺に筋注し、残りをガーゼに浸して創面に当てることを10日間行なった（褥創は2ヶ所）ところ、菌の消失を認め創面の治癒傾向も現れた。

#### 症例9 35才 ♂ 肺炎

白血病で入院中、発熱、咳嗽および喀痰をきたし、痰より *Klebsiella* 属および *Pseudomonas aeruginosa* を検出し、Sisomicin を1週間（1日 100 mg）投与して胸部X線像および諸症状の改善をみとめた。

#### 症例10 65才 ♀ 肺炎

38℃ 台の発熱、咳嗽および喀痰をきたし、4日目に当内科を訪れ、気管支肺炎として直ちに入院した。原因菌は *Haemophilus influenzae* と考えられたが、本患者

は、Penicillin 系、Cepharosporin 系、Tetracycline 系など抗生剤およびその他の薬剤に対する過敏症をもつ患者で、やむなく本剤（Sisomicin）を第1選択に使用、10日間でX線像ならびに諸症状の改善をみとめた。

以上 Sisomicin を10例の患者に対し延べ12件に使用し、うち9件に有効であった（*Pseudomonas aeruginosa* ¾例、*E. coli* ¾例、*Enterococcus* ½例、*Proteus* + *E. coli* 1例 *Klebsiella* 1例、*Haemophilus influenzae* 1例）

副作用としては症例4に皮膚の痒感および好酸球のやゝ増多を認めたが、他に著明なものはみとめ得なかった。

Sisomicin の使用前後の臨床検査成績は Fig. 15 に示した如くである。1例（症例5）において GOT, GPT が上昇したが、この例は白血病であり、また中途から CB-PC を併用しており、本剤によるものかどうか不明である。

## IV. 考 案

Sisomicin は新しいアミノ糖系抗生剤として1970年に開発され<sup>3)</sup> *Pseudomonas* に対しても他のアミノ糖系抗生剤よりすぐれている<sup>4,5,6)</sup> としてその効果が期待されるようになった。

私共が Sisomicin の各種細菌についてしらべた結果でも *Pseudomonas aeruginosa* に対してはもっともすぐれた抗菌力を示し、Tobramycin に匹敵したが 10<sup>6</sup>/ml の菌液を用いると Sisomicin の方がすぐれていた。*Proteus mirabilis* についても Sisomicin がもっともすぐれた抗菌力を示した。

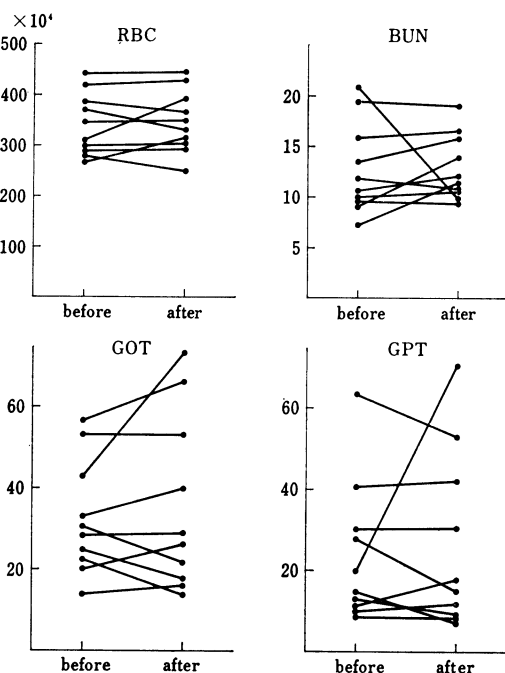
肝、腎機能正常の成人に Sisomicin 40 mg を筋注したところ、血中濃度は1時間後 5.9 μg/ml のピークを示し、6時間後まで測定可能であり、その間尿中には 68.5% が排泄された。これは、一例ではあるが、文献<sup>8)</sup> の成績より、吸収、排泄ともによく、また、血中濃度の持続が私共の GM における成績<sup>13)</sup> よりよかったが、これは文献<sup>8)</sup> と一致する。

動物（ラット）の臓器内濃度を測定した成績では他のアミノ糖系抗生剤についてこれまで私どもが得た成績<sup>10,11,12)</sup> と同様、腎に著明に高かった。本剤は比較的毒性が少ない<sup>7,9)</sup> とはいえ、腎障害がすでにある場合の使用にはやはり注意が必要であろう。

尿路感染（延べ）7例、呼吸器感染4例および褥創1例の計12例に使用し、9例（尿路感染6例、呼吸器感染2例、褥創1例）にみとむべき効果があった。

副作用としては1例に軽度の皮膚痒感があっただけではあるが、長期投与時には聴器への影響も考えておく必要があるものと思われる<sup>9)</sup>。

Fig. 15 Laboratory data



## V. む す び

新しいアミノ糖系抗生剤である Sisomicin は Gentamicin とよく似た構造をもちながら, *Pseudomonas* や *Proteus* にはそれよりも強い抗菌力を示し, ラット臓器内濃度も, 他のアミノ糖系と同じく腎に高くヒト血中濃度もピークは  $5 \mu\text{g/ml}$  以上 (40 mg筋注) となり, 臨床症例においても認むべき有効率を得た。

本剤は有用な新しいアミノ糖系抗生剤と考えられる。

## 文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法: *Chemotherapy* 16: 98, 1968
- 2) 大久保晃, 岡本緩子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定——とくに帯培養法 band culture method について。日本臨床 31 (2): 441~447, 1973
- 3) 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*, Vol. 23 No. 11: 551~554, 1970.
- 4) WAITZ, J. A.; E. L. MOOSS JR. E. M. ODEN & M. J. WEINSTEIN: Biological Studies with Antibiotic 6640, A New Broad-Spectrum Aminoglycoside Antibiotic. *J. Antibiotics*, Vol. 23 No. 11: 559~565, 1970
- 5) WAITZ, J. A.; E. L. MOSS JR. C. G. DRUBE & M. J. WEINSTEIN: Comparative Activity of Sisomicin, Gentamicin, Kanamycin, and Tobramycin. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, Vol. 2 No. 6: 431~437, 1972
- 6) HYAMS, P. J.; M. S. SIMBERKOFF & J. J. RAHAL JR.: *In Vitro* Bactericidal Effectiveness of Four Aminoglycoside Antibiotics. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, Vol. 3 No. 1: 87~94, 1973
- 7) ROBBINS, G. R.: Effect of Gentamicin or Sisomicin on the kidney and the urine of rats. Schering 社資料
- 8) RODRIGUEZ, V., et al: Clinical pharmacology of Sisomicin. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 7 (1) 38, 1974
- 9) LUCKHAUS, G.: Histological ototoxicity studies of Sisomicin in tolerance tests on dogs and rats. Bayer 資料
- 10) 大久保晃, 岡本緩子, 呉 京修, 右馬文彦, 牧野純子: 3', 4'-Dideoxy Kanamycin B の基礎的研究。Chemotherapy 22 (5): 835, 1974
- 11) 大久保晃, 岡本緩子, 呉 京修, 右馬文彦, 上田良弘, 牧野純子: Tobramycin にかんする基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 23 (3): 1034, 1975
- 12) 上田良弘, 右馬文彦, 呉 京修, 岡本緩子, 大久保晃: 新半合成アミノグリコシッド系抗生物質 BB-K 8 (Amikocin) の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27 (3): 354, 1974
- 13) 大久保晃, 藤本安男, 岡本緩子, 東田次郎, 福田佳助, 高橋博子, 影山テル: Gentamicin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 15 (4): 316, 1967



## BASIC AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO, FUMIHIKO UBA,  
YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO  
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

The *in vitro* activity of Sisomicin, a new antibiotic derived from *Micromonospora inyoensis*, was studied on clinically isolated bacteria. Serum levels and urinary excretion after intramuscular administration, tissue concentration in rats and therapeutic effectiveness were also investigated.

1) Antibacterial activity: Sisomicin is one of the most potent antibiotics, as active as Tobramycin, against *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus* sp.

2) Serum level and urinary excretion (man): Peak serum levels reached 5.9  $\mu\text{g/ml}$  one hour after intramuscular administration of 40 mg. Approximately 68.5% was excreted in the urine within 6 hours.

3) Organ distribution (rats): Highest tissue concentrations after intramuscular administration were found in the kidneys, followed by blood, lungs, spleen and muscles. The concentration in the liver was lower than that in other organs. The distribution pattern is similar to that of other aminoglycoside antibiotics.

4) Clinical trials: Ten patients received 12 courses of Sisomicin intramuscularly. Good response was obtained in 6 out of 7 patients with urinary tract infections, in 2 out of 4 with respiratory tract infections, and in 1 out of 1 with decubital infection. Causative pathogens were eliminated in 3 out of 4 *E. coli*, 2 out of 4 *Pseudomonas aeruginosa*, one each of *Enterococcus*, *Klebsiella*, *H. influenzae* and one *Proteus/E. coli* mixed infections.

Itching was reported by one patient. Another patient with leukemia had elevation of S-GOT and S-GPT values. A definite connection with Sisomicin administration is not possible.