

## Sisomicin にかんする基礎的、臨床的研究

三木文雄・浅井俱和・久保研二・川合植英・寺田忠之・高松健次・河野雅和

大阪市立大学医学部第一内科

(主任: 塩田憲三教授)

米国シェリング社で開発された Sisomicin は, *Micromonospora inyoensis* により産出されるアミノ配糖体系抗生物質で, その化学構造は Gentamicin C<sub>1a</sub> に極似し, Gentamicin (GM) より強い抗菌力を示すことが特徴とされている<sup>1,2)</sup>。

本物質について検討した成績を報告する。

## I. 抗 菌 力

諸種の病巣より分離した *Staph. aureus* 30株, *E. coli* 30株, *Klebsiella* 23株, *Proteus* sp. 28株, *Pseudomonas aeruginosa* 24株の Sisomicin ならびに GM に対する感受性を測定し, 両者の成績を比較した。感受性の

測定は日本化学療法学会標準法<sup>3,4)</sup>に則り, HIA (栄研) を用いた寒天平板希釈法により行い, 接種菌量は Trypticase soy broth (Difco) 1夜培養菌液を原液のままとし, その100倍希釈液の2段階について測定した。なお, 標準菌株として, *Staph. aureus* 209-P JC および *E. coli* NIH JC-2 に対する Sisomicin と GM の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に測定した。

*Staph. aureus* 209 P JC に対する Sisomicin および GM の MIC は, 原液接種, 100倍希釈液接種ともに 0.1  $\mu\text{g/ml}$  又はそれ以下の濃度で, *E. coli* NIH JC-2 に対する MIC は, 原液接種の場合, GM が 1.56  $\mu\text{g/}$

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to Sisomicin and GM

Organism	Anti-biotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
			$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i>	Sisomicin	original	2	1	9	13	3			2	1			
		100 $\times$ diluted	22	3	2					3				
<i>Staph. aureus</i>	GM	original	1	1	6	8	11			1	2			
		100 $\times$ diluted	15	10	1	1				3				
<i>E. coli</i>	Sisomicin	original			5	9	15	1						
		100 $\times$ diluted	1		20	9								
<i>E. coli</i>	GM	original				11	16	3						
		100 $\times$ diluted		1	13	16								
<i>Klebsiella</i>	Sisomicin	original		8	10	4	1							
		100 $\times$ diluted	2	19	2									
<i>Klebsiella</i>	GM	original		3	8	11	1							
		100 $\times$ diluted		15	8									
<i>Proteus</i> sp.	Sisomicin	original			2	8	6	7	4	1				
		100 $\times$ diluted		18	4	3	1	1		1				
<i>Proteus</i> sp.	GM	original				9	8	3	7	1				
		100 $\times$ diluted		5	15	4	1	2		1				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sisomicin	original		2	13	8	1							
		100 $\times$ diluted		3	18	2	1							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	GM	original		1	3	6	12	2						
		100 $\times$ diluted		2	4	11	6	1						

ml, Sisomicin は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 100倍稀釈液接種では, Sisomicin, GM ともに 0.39  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

病原分離菌の Sisomicin および GM に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりで, *Staph. aureus* 30株中 27株が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の Sisomicin あるいは GM により発育が阻止され, その感受性分布のピークは, GM が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に対して, Sisomicin は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  を示した。100倍稀釈液接種の場合には, 両薬剤とも感受性分布のピークは 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下を示した。*E. coli* 30株はすべて 3.12  $\mu\text{g/ml}$  以下の Sisomicin により発育が阻止され, その感受性分布のピークは, 原液接種では両薬剤とも 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に存在し, 100倍稀釈液接種の場合 GM では 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に対して, Sisomicin では 0.39  $\mu\text{g/ml}$  に認められた。*Klebsiella* 23株はすべて 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の Sisomicin により発育が阻止され, その

感受性分布のピークは, 原液接種の場合, GM に対しては 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に, Sisomicin に対しては 0.39  $\mu\text{g/ml}$  に存在し, 100倍稀釈液接種の場合には, 両薬剤とも, 0.2  $\mu\text{g/ml}$  に感受性分布のピークが認められた。*Proteus* sp. に対する MIC は, 原液接種の場合 Sisomicin は 0.39~12.5  $\mu\text{g/ml}$ . GM は 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 100倍稀釈液接種の場合には, Sisomicin, GM ともに 0.2~12.5  $\mu\text{g/ml}$  を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 24株はすべて 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の Sisomicin で発育が阻止され, 感受性分布のピークは, Sisomicin では両接種菌量とも 0.39  $\mu\text{g/ml}$  に存在したが, GM に対しては, 原液接種の場合は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に, 100倍稀釈液接種の場合には 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に感受性分布のピークが認められた。

各菌種別の個々の菌株の Sisomicin と GM に対する

Fig. 1 Comparison of antimicrobial activity of Sisomicin and GM against *Staph. aureus*

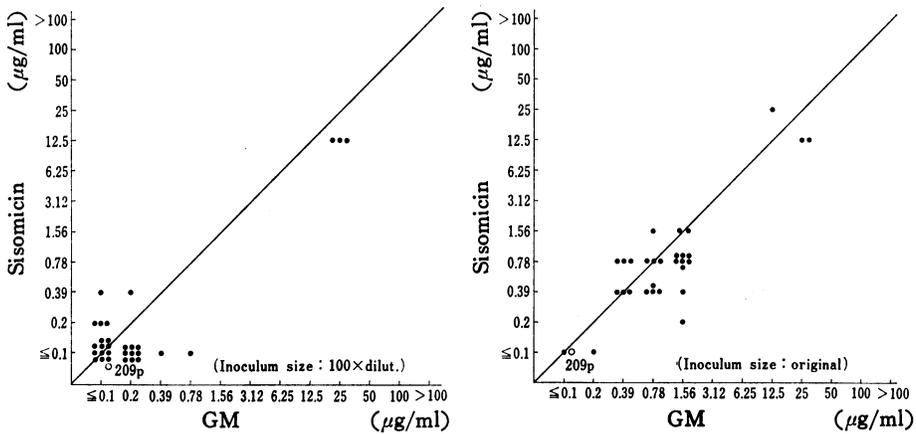


Fig. 2 Comparison of antimicrobial activity of Sisomicin and GM against *E. coli*

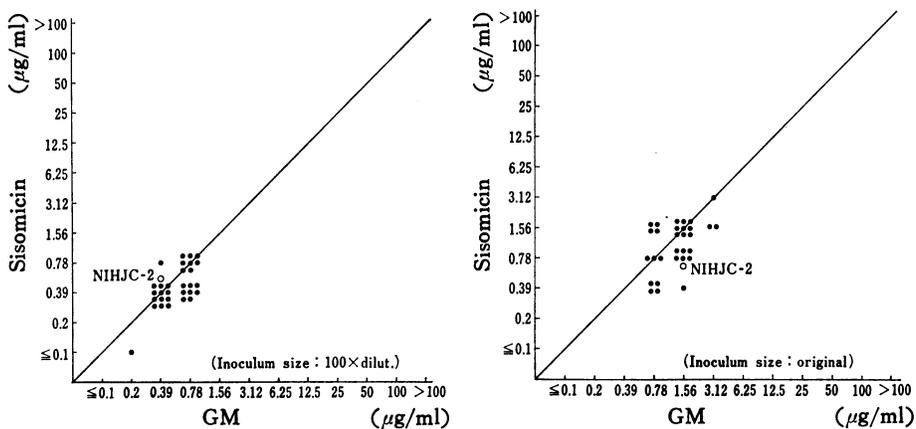


Fig. 3 Comparison of antimicrobial activity of Sisomicin and GM against *Klebsiella*

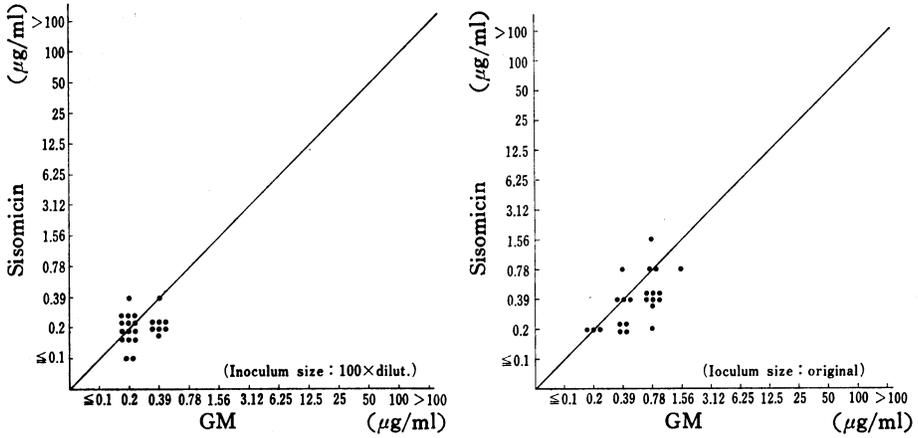


Fig. 4 Comparison of antimicrobial activity of Sisomicin and GM against *Proteus sp.*

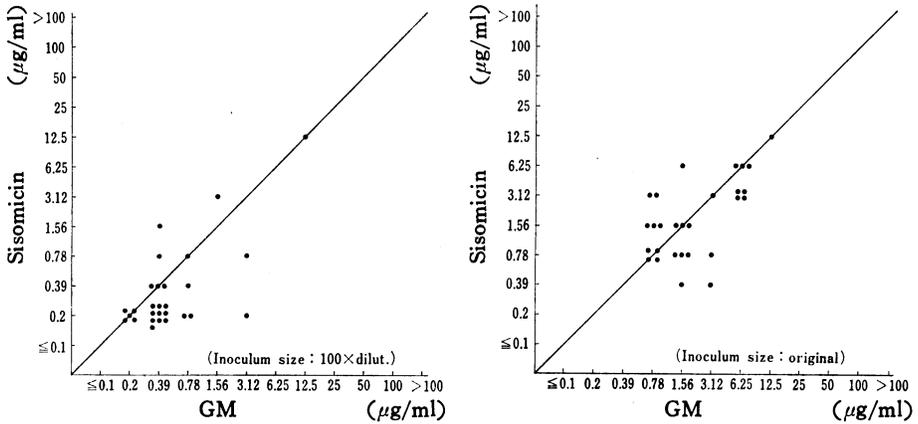


Fig. 5 Comparison of antimicrobial activity of Sisomicin and GM against *Pseudomonas aeruginosa*

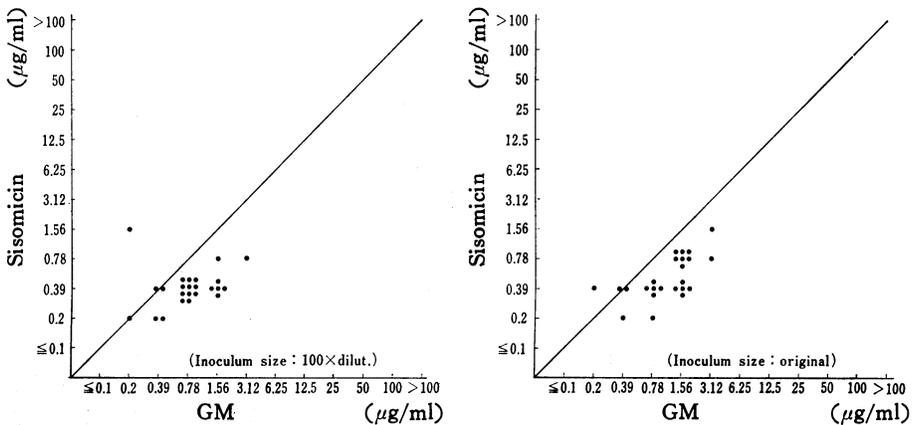


Table 2 Clinical results with Sisomicin

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication & Underlying disease	Causative organism	Sisomicin		Effect		Side effect
						Daily dose (mg)	Duration (days)	Bacterial	Clinical	
1	46	F	Pulmonary infection	Lung cancer	?	100	13	-	-	-
2	71	M	Pyelonephritis	AML	<i>Enterobacter</i>	100	14	+	++	-
3	47	M	Pyelonephritis	Renal stone	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	10	-	+	-
4	69	F	Cystitis	(-)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	9	-	++	-

感受性の相関は Fig. 1~Fig. 5 に示した如くで、各菌種とも GM より Sisomicin に対してすぐれた感受性を示す菌株がかなり存在するが、とくに、*Pseudomonas aeruginosa* において、この傾向が強く認められた。

## II. 臨床成績

肺癌に合併した肺感染症、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、慢性膀胱炎、各1例、計4例に Sisomicin を投与した。

Table 2 に診断名、合併症・基礎疾患、起炎菌、Sisomicin 1日投与量・投与日数、効果ならびに副作用を一括表示した。

Sisomicin の投与は、いずれも1回 50 mg 宛1日2回、12時間毎に、筋注により行った。

治療効果の判定は、Sisomicin 投与後の臨床症状の改善の程度と速さにより、著効(++)、有効(+)、無効(-)の3段階に臨床効果を判定するとともに、起炎菌の消失の有無により細菌学的効果を判定した。

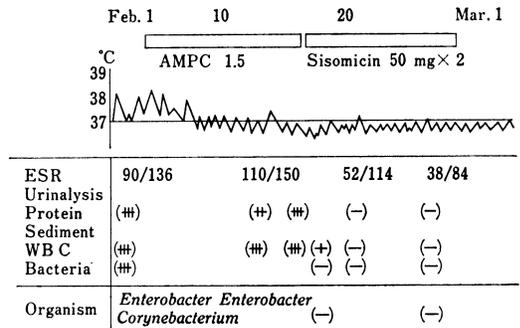
以下、個々の症例について記載する。

症例1. 46才、女、乳癌術後の転移性肺癌患者に感染を合併し、膿性痰を喀出、39°C 内外の発熱を示した。喀痰培養により *Enteroc.*, *Klebsiella*, *Candida albicans* を分離したが、起炎菌を決定し得ぬまゝ Sisomicin の投与を行った。Sisomicin 投与により一時解熱傾向を示したが約1週間後より再び体温上昇し、他の臨床症状も改善せぬため無効と判定し、投与を中止した。

症例2. 71才、男、急性骨髄性白血病治療中に腎盂腎炎を合併し、38°C 内外の弛張熱、尿中白血球(##)、*Enterobacter* を10<sup>6</sup>/ml 以上に検出、Amoxycillin 1日1.5g の経口投与を行い、体温はやゝ下降したが、尿沈渣所見、細菌学的所見の改善をみないので Sisomicin の投与に変更した。Sisomicin 投与後、臨床症状、尿所見は急速に改善し、尿中細菌も陰性化した (Fig. 6)。

症例3. 47才、男、右腎盂に結石を保有し数年前より時々感染を反覆している患者であり、常に尿より *Pseudomonas aeruginosa* を分離していた。発熱、尿意頻数

Fig. 6 Case 2. G. S. 71 y. o. M. Pyelonephritis



などの症状を現したため入院、Sisomicin の投与を開始した。翌日より解熱、投与前多数認められた尿中白血球も1視野5~10個に減少し、自覚症状も1週間以内にすべて消失した。しかし、尿中 *Pseudomonas aeruginosa* は除去し得なかった。

症例4. 69才、女、数年前より膀胱炎が出発しており、Ampicillin 又は Amoxycillin の投与により症状は改善していた。今回再び症状増悪し、37.5°C 内外の発熱、尿意頻数、尿中白血球多数、尿中細菌 *Pseudomonas aeruginosa* 10<sup>6</sup>/ml 以上のため Sisomicin の投与を行った。Sisomicin 投与3日後には尿中白血球、1視野3~5個に減少、体温も正常化、排尿回数も正常化した。尿中 *Pseudomonas* は残存した。

以上、Sisomicin を投与した4例の臨床効果は、著効2例、有効1例、無効1例である。

Sisomicin 投与前後の臨床検査成績は Table 3 に示した如く、本剤投与により明らかな検査値の変動は認められなかった。また、これら4症例のいずれにおいても Sisomicin 投与に伴う何らの副作用も認められなかった。

## III. 考 案

Sisomicin は GM に比して *in vitro* の抗菌力がすぐれていることが特長とされているが、今回私共が検討し

Table 3 Laboratory data before and after administration of Sisomicin

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		GOT (u)		GPT (u)		Al-P. (u)		BUN (mg/dl)		B-Creatinine (mg/dl)		Protein in urine	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	379	327	12.5	10.6	17	—	33	—	8.0	—	16	—	—	—	(—)	(—)
2	204	217	6.8	7.0	23	27	8	17	7.0	—	27	30	1.2	—	(+)	(—)
3	447	475	12.9	13.5	6	7	6	3	3.5	—	16	19	1.6	1.6	(+)	(—)
4	412	389	12.9	12.4	16	17	18	17	—	—	21.5	23	—	1.0	(—)	(—)

b: before a: after

た臨床分離菌の Sisomicin と GM に対する感受性の成績をみても *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* の大部分は Sisomicin の 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で発育が阻止され、しかも、検討した135株中73株が GM より Sisomicin にすぐれた感受性を示し、とくに *Pseudomonas aeruginosa* 24株中21株は GM より Sisomicin に1~2段階高い感受性を示した。

治療効果ならびに副作用を検討する目的で Sisomicin を投与した症例は4例と少数にとどまった。今回 Sisomicin 投与の対象とした患者は、いずれも感染防御力の低下を伴うと考えられる基礎疾患を有した患者あるいは高齢の患者であったが、それにもかかわらず、著効2例、有効1例、無効1例の成績を得たことは、かなりすぐれた成績といえよう。なお、今回投与した4症例においては、何らの副作用は認められなかったが、少数例でもあり、投与量も1日100mgと比較的少量で、しかも投与日数も最高14日間での検討であることは考慮に入れるべきであり、今後の本剤の投与に際しては、本剤がアミノ配糖体系抗生物質であることを念頭に置き、副作用の出現に留意する必要がある。

#### IV. ま と め

新しいアミノ配糖体系抗生物質 Sisomicin について検討を行い、以下の成績を得た。

1) 臨床分離 *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* の大部分は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の Sisomicin で発育が阻止される。検討した135株の臨床分離株中73株は GM より Sisomicin に対してすぐれた感受性を示した。

2) 1例の呼吸器感染症、3例の尿路感染症に Sisomicin 1日100mg、9~14日間の投与を行い、著効2例、有効1例、無効1例の成績を得た。全例、何らの副作用も認められなかった。

(本論文の要旨は第25回日本化学療法学会総会に於て発表した)

#### 文 献

- 1) WEINSTEIN M. J.; G. H. WAGMAN & J. A. WAITZ: Discovery and Isolation of Sisomicin. *Infection Suppl.* 4; 285, 1976
- 2) WAITZ, J. A.; E. L. MOSS, C. G. DRUBE & M. J. WEINSTEIN: Comparative Activity of Sisomicin, Gentamicin, Kanamycin and Tobramycin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2; 431, 1972
- 3) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法, *Chemotherapy*, 16: 98~99, 1968
- 4) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について, *Chemotherapy*, 22: 1126~1128, 1974, *Chemotherapy* 23 (8) 1~2, 1975

## BASIC AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN

FUMIO MIKI, TOMOKAZU ASAI, KENJI KUBO, MICHIHIDE KAWAI,

TADAYUKI TERADA, KENJI TAKAMATSU and MASAKAZU KONO

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Antibacterial activity and clinical effectiveness of Sisomicin, a new aminoglycoside antibiotic, were investigated, and the results are as follows:

1. Antibacterial activity against clinically isolated strains of *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp., *P. aeruginosa*: Majority of strains tested were inhibited by less than 1.56  $\mu\text{g/ml}$ .

2. Against 73 out of 135 strains Sisomicin was more active than GM.

3. Sisomicin 100 mg/day was applied to 4 patients with respiratory tract infections and urinary tract infections for from 9 to 14 days. Clinical results were "excellent" in 2, "good" in one and "no response" in one case.

No side effects were observed or reported.