

新抗生物質 Sisomicin に関する基礎的臨床的研究

中富昌夫・那須 勝・斉藤 厚・森 信興・泉川欣一・広田正毅・堀内信宏・原 耕平

長崎大学第2内科

餅田親子・伊折文秋・猿渡勝彦・林 愛・糸賀 敬

長崎大学附属病院検査部

米国シェリング社で開発された Sisomicin は新しいアミノ配糖体系抗生物質で、*Micromonospora inyoensis* より産生され、Gentamicin C_{1a} に類似の化学構造式を有している¹⁾。

今回われわれは、本剤の臨床分離各菌種に対する抗菌力、正常ラットにおける臓器内分布、正常成人男子に筋注投与後の血中、尿中濃度およびその回収率などの基礎的研究ならびに肺感染症症例に投与し、その臨床効果および副作用、また一部については胸水（膿胸）中への薬剤移行について検討したので、その成績を報告する。

I. 実験方法および実験成績

1) 抗菌力

実験方法：教室保存の標準菌株23株と、臨床材料より分離したグラム陽性球菌 (*Staphylococcus aureus* 81) とグラム陰性桿菌844株 (*Salmonella* 33, *Citrobacter freundii* 57, *Shigella* 48, *Escherichia coli* 81, *Erwinia herbicola* 9, *Klebsiella aerogenes* 81, *Enterobacter aerogenes* 42, *Ent. cloacae* 39, *Serratia marcescens* 162, *Prot. vulgaris* 26, *Prot. mirabilis* 51, *Prot. rettgeri* 22, *Prot. inconstans* 17, *Morganella morganii* 42, *Aeromonas* 22, *Vibrio parahemolyticus* 24, *Pseudomonas aeruginosa* 88) の合計925株について、Sisomicin と Gentamicin (GM) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾にしたがって測定し、両剤の抗菌力を比較した。薬剤は 100 μg/ml から2倍希釈にて11の濃度系列を作製した。*Escherichia coli* NIHJ-JC-2 を対照菌株とし、増菌用培地は Trypticase Soy Broth (BBL), 測定用平板培地は Heart Infusion Agar (栄研) を使用し、*Proteus* だけは BTB 寒天培地 (栄研) を使用した。

実験成績：教室保存の標準株23株では Table 1 に示すように両者はほぼ同等の抗菌力を有し、標準株はすべて、*Proteus vulgaris* ATCC 21100-1 をのぞいては Sisomicin 3.13 μg/ml 以下の濃度で阻止された。

臨床分離菌に対する抗菌力では、グラム陽性球菌の *Staphylococcus aureus* では 3.13 μg/ml で全株が発育

阻止された (Table 2)。

グラム陰性桿菌に対する抗菌力は Table 2 に示した

Table 1 Antibacterial activity against standard strains

Strains	MIC (μg/ml)	
	Sisomicin	GM
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	≤0.20	≤0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	≤0.20	≤0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	≤0.20	≤0.20
<i>Salcina lutea</i> PCI 1001	0.78	≤0.20
<i>Salcina lutea</i> ATCC 9341	0.78	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	≤0.20	≤0.20
<i>Salmonella typhi</i> H-901	≤0.20	≤0.20
<i>Escherichia coli</i> NIHJ-JC-2	3.13	0.78
<i>Escherichia coli</i> BHN	1.56	1.56
<i>Escherichia coli</i> KP	0.39	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-3	0.39	≤0.20
<i>Shigella flexneri</i> 2 a EW-10	0.78	0.39
<i>Shigella flexneri</i> 3 a EW-14	1.56	0.78
<i>Shigella boydii</i> EW-29	1.56	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW-35	1.56	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	0.78	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	≤0.20	0.39
<i>Aerobacter liquefaciens</i> Y-62	1.56	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	12.5	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	1.56	3.13
<i>Pseudomonas stutzerii</i>	≤0.20	≤0.20
<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i> ATCC 17440	0.39	≤0.20

Table 2 Antibacterial activity against organisms isolated from clinical material

Strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i> 81 strains	GM	34	27	13	5	2						
	Sisomicin	53	16	10	2							
<i>Salmonella</i> 33 str.	GM		9	15	7	2						
	Sisomicin	2	12	13	4	2						
<i>Citrobacter freundii</i> 57 str.	GM	3	7	35	11	1						
	Sisomicin	5	22	23	7							
<i>Shigella</i> 48 str.	GM			3	33	12						
	Sisomicin		4	9	29	6						
<i>Escherichia coli</i> 81 str.	GM		4	33	29	12	3					
	Sisomicin			13	32	30	4		2			
<i>Erwinia herbicola</i> 9 str.	GM		3	4					1	1		
	Sisomicin		1	2	1		3	1	1			
<i>Klebsiella aerogenes</i> 81 str.	GM		5	59	15		2					
	Sisomicin	5	32	20	13	9	2					
<i>Enterobacter aerogenes</i> 42 str.	GM			14	14	7	7					
	Sisomicin		1	21	10	9		1				
<i>Enterobacter cloacae</i> 39 str.	GM		1	9	16	9	3		1			
	Sisomicin		4	17	10	1	2	4	1			
<i>Serratia marcescens</i> 162 str.	GM		1	40	48	13	25	29	5	1		
	Sisomicin			4	26	46	23	14	17	29	3	
<i>Proteus vulgaris</i> 26 str.	GM	2	3	7	4	3	3	4				
	Sisomicin			3	4	5	10	4				
<i>Proteus mirabilis</i> 51 str.	GM		3	8	14	11	12	3				
	Sisomicin		1	8	3	10	19	10				
<i>Proteus rettgeri</i> 22 str.	GM				3	8	4	1	3	1	1	1
	Sisomicin		1	3	6	1	1	3	5		2	
<i>Proteus inconstans</i> 17 str.	GM				6	3	2		1	2		3
	Sisomicin		1	3	2	3	2	3			1	2
<i>Morganella morganii</i> 42 str.	GM			6	17	16		2		1		
	Sisomicin		4	12	14	9	1		2			
<i>Aeromonas</i> 22 str.	GM	1	1	9	5	3	3					
	Sisomicin			6	7	6	3					
<i>Vibrio parahemolyticus</i> 24 str.	GM				13	11						
	Sisomicin				17	7						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 88 str.	GM	1	2	32	21	10	7	4	5	6		
	Sisomicin	2	14	42	15	3			1	4	2	5

ようにそのほとんどの菌株が、両剤ともに 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で阻止された。Sisomicin 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌は *Serratia marcescens* 3株, *Prot. rettgeri* 2株, *Prot. inconstans* 3株, *Pseudomonas aeruginosa* 7株にみられ、GM 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌は *Prot. rettgeri* 2株, *Prot. inconstans* 3株であった。以上の臨床分離菌の両剤の相関図は Fig. 1~12 に示した。Sisomicin \geq GM の抗菌力を示したものは、*Staphylococcus aureus* 81株中67株, *Salmonella* 33株中29株, *Citrobacter freundii* 57株中47株, *Shigella* 48株中46株, *E. coli* 81株中37株, *Klebsiella aerogenes* 81株中60株, *Enterobacter aerogenes* 42株中34株, *Ent. cloacae* 39株中31株, *Serratia mar.* 162株中26株, *Prot. vulgaris* 26株中13株, *Prot. mirabilis* 51株中23株, *Prot. rettgeri* 22株中17株, *Prot. inconstans* 17株中14株, *Morganella morganii* 42株中33株, *Pseudomonas aeruginosa* 88株中73株であった。 *Staphylococcus*

aureus, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus rettgeri*, *inconstans*, *Morganella*, *Pseudomonas* で Sisomicin が GM に比べ優れた抗菌力を示した。

12.5 $\mu\text{g/ml}$ を感受性の限界として Sisomicin と GM を比較したところ、Sisomicin 感受性で GM 耐性菌株は *Ent. cloacae* 1株, *Prot. vulgaris* 2株, *Prot. mi-*

Fig. 1 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM (*Staphylococcus aureus* 81 strains)

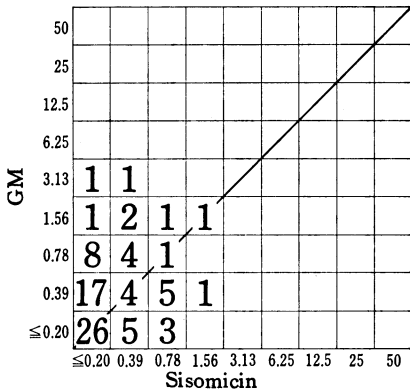


Fig. 2 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM (*Salmonella* 33 strains)

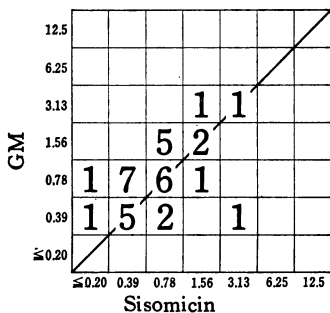


Fig. 3 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM (*Citrobacter freundii* 57 strains)

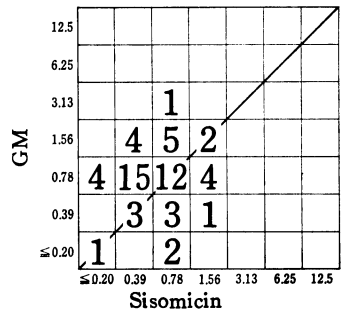


Fig. 4 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM (*Shigella* 48 strains)

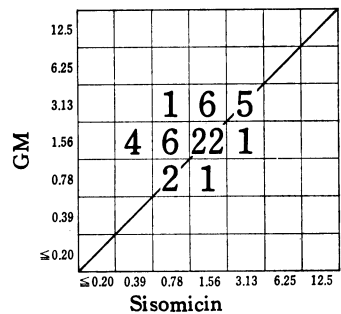
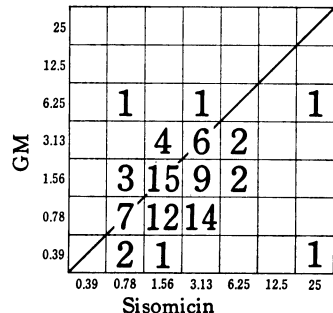
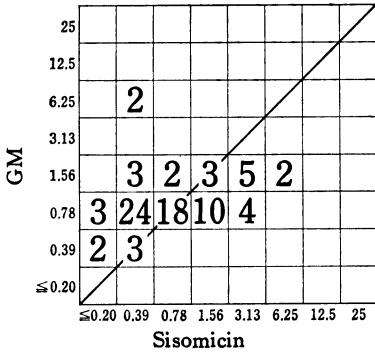


Fig. 5 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM (*Escherichia coli* 81 strains)



rabilis 3株, *Prot. rettgeri* 1株, *Prot. inconstans* 2株, *Morganella* 1株, *Pseudomonas* 4株であった。両剤ともに耐性の株は *Serratia mar.* 35株, *Prot. vulgaris* 2株, *Prot. rettgeri* 6株, *Prot. inconstans* 6株, *Morganella* 2株そして *Pseudomonas* 11株であった。

Fig. 6 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM (*Klebsiella aerogenes* 81 strains)



両剤に 100 μg/ml 以上の高度耐性株は *Prot. inconstans* の 3株のみであった。

Fig. 8 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM (*Serratia marcescens* 162 strains)

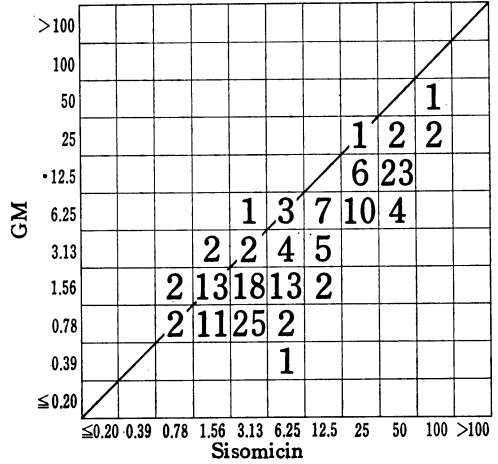
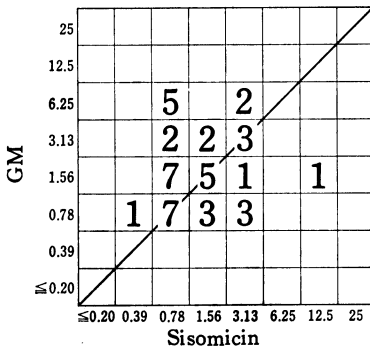


Fig. 7 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM (Genus: *Enterobacter*)

(*Ent. aerogenes* 42 strains)



(*Ent. cloacae* 39 strains)

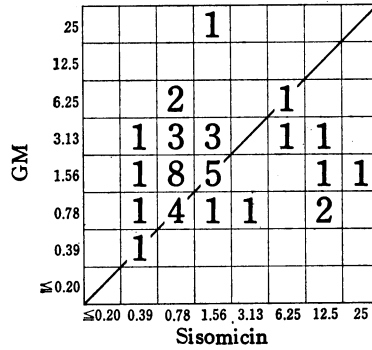
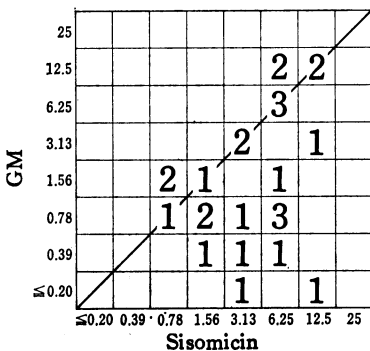


Fig. 9 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM (Genus: *Proteus* (I))

(*Pr. vulgaris* 26 strains)



(*Pr. mirabilis* 51 strains)

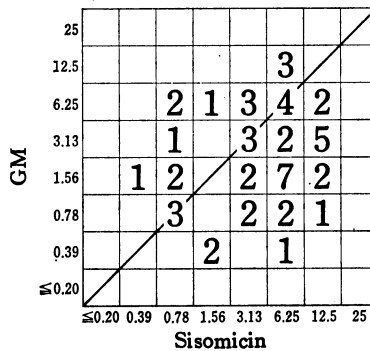
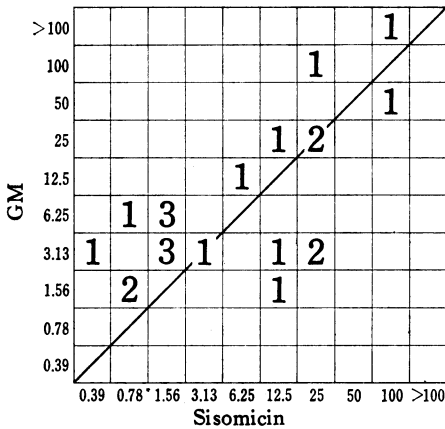


Fig. 10 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM
(Genus: *Proteus* (II))

(*Prot. rettgeri* 22 strains)



(*Prot. inconstans* 17 strains)

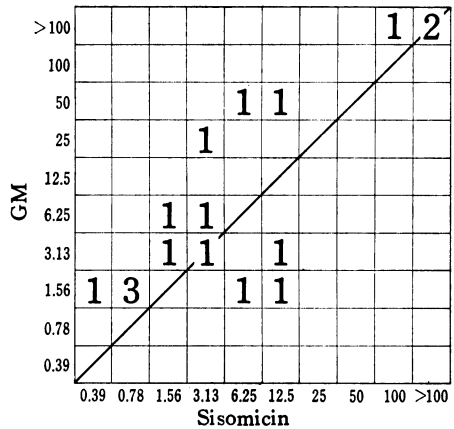


Fig. 11 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM
(*Morganella morganii* 42 strains)

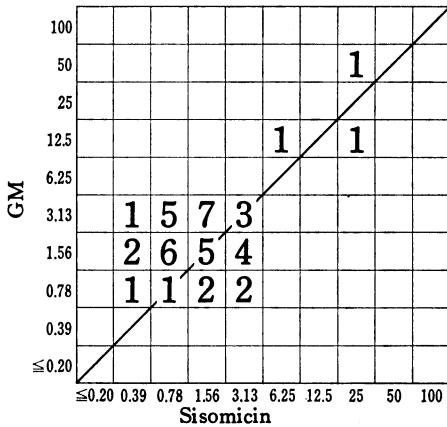
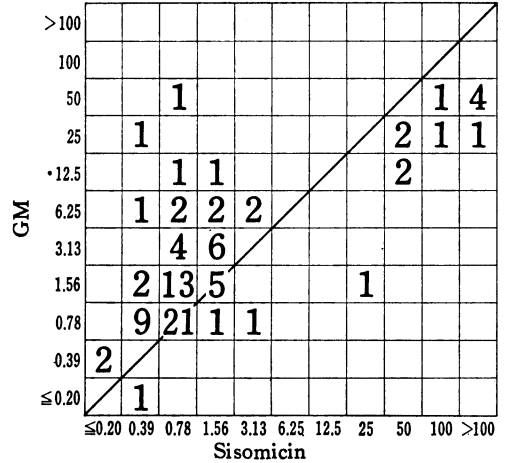


Fig. 12 Correlation of antibacterial activity between Sisomicin and GM
(*Pseudomonas aeruginosa* 88 strains)



2) 人における血中濃度および尿中排泄

実験方法：年齢35~36才，体重 60~66 kg の健康成人男子3名に早朝排尿後 Sisomicin 50 mg を筋注して，経時的に血中濃度および尿中排泄率を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌としてカップ法に行ない，培地としては肉エキス 1.5 g，イースト 3.0 g，ペプトン 6 g，寒天 15 g，蒸留水 1000 ml の組成で pH 7.8 に調整したものをを用いた。

筋注後1/2，1，2，4および6時間目の5回にわたって採血，蓄尿し，血中濃度測定には人血清を，尿中濃度測定にはpH 7.8，1/15 M リン酸緩衝液を用いて標準曲線を作製した。また，尿は同緩衝液にて適宜希釈して測定に供した。

実験成績：50 mg を筋注した3名の血中濃度を Table 3 に示し，Fig. 13 に図示した。ピーク値は全例筋注後30分目に見られ，その値は 2.4~3.2 μg/ml 平均 2.7 μg

Table 3 Serum levels of Sisomicin (3 healthy adults, 50 mg i. m.) (μg/ml)

Case	Time				
	1/2	1	2	4	6 hrs
M. N. 36 y. o. M. 60 kg	2.4	2.4	1.5	0.94	0.72
M. N. 35 y. o. M. 66 kg	3.2	2.3	1.9	1.1	0.8
M. H. 35 y. o. M. 60 kg	2.4	1.6	1.5	1.2	trace
Average	2.7	2.1	1.6	1.1	0.5

Table 4 Urinary excretion of Sisomicin (50 mg i. m.)

Case	Time	0~1/2	1/2~1	1~2	2~4	4~6	Total	Recovery (%)
	M.N. 36 y.o. M. 60 kg	Volume (ml)	72	38	48	82	68	308
	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	110	170	140	120	56		
	Recovery (mg)	7.9	6.5	6.7	9.8	3.8	34.7	
M.N. 35 y.o. M. 66 kg	Volume (ml)	30	28	50	76	78	262	79.6
	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	140	340	280	110	48		
	Recovery (mg)	4.2	9.5	14.0	8.4	3.7	39.8	
M.H. 35 y.o. M. 60 kg	Volume (ml)	24	26	60	110	100	320	72.8
	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	160	240	160	98	60		
	Recovery (mg)	3.8	6.2	9.6	10.8	6.0	36.4	

Fig. 13 Serum levels of Sisomicin (50 mg i. m.)

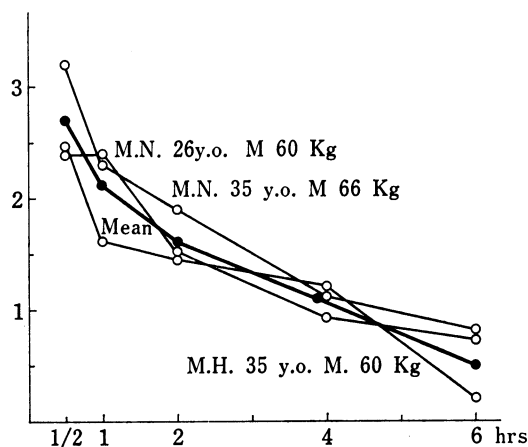
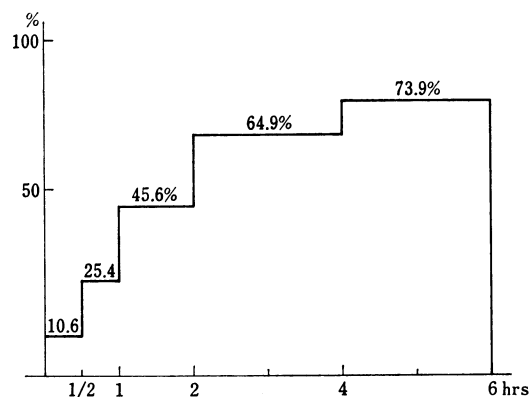


Fig. 14 Average urinary recovery rate of Sisomicin administered 50 mg i. m. in 3 healthy adults



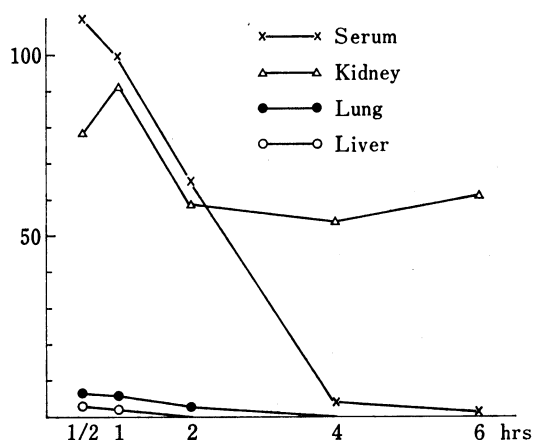
/ml であった。血中濃度は経時的に減少し、6 時間目にも平均 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の活性値であった。尿中排泄状況は Table 4 に示し、その平均回収率を Fig. 14 に図示し

た。尿量により排泄のばらつきが有り、6 時間までの回収率は 69.4~79.6% で平均 73.9% であった。

3) Rat における臓器内分布

実験方法：体重 200 g 前後の Wistar 系 Rat 雄 15 匹を用いて、各 3 匹を一群として Sisomicin 20 mg/kg を筋注後 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間目に屠殺し、血清、肺、肝および腎の各臓器内濃度を 2) と同様の方法にて測定した。各臓器は 3 倍量に pH 7.8, 1/15 M リン酸緩衝液を加えてホモジナイズし、必要に応じて同緩衝液にて希釈し、測定に供した。標準曲線も同液にて作製した。

Fig. 15 Average organ levels of Sisomicin in 3 rats after intramuscular injection at the dose of 20 mg/kg

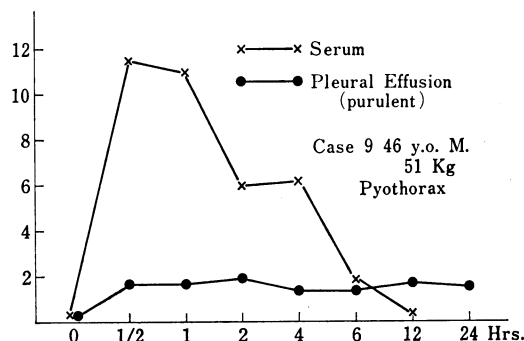


実験成績：3 匹の平均値を Fig. 15 に図示した。筋注後 30 分で各臓器内濃度はほぼ最高となり、血清>腎>肺>肝の順であった。血清濃度は 4 時間目には 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下となり 6 時間目には測定不能となった。腎濃度は 1 時間目に約 90 $\mu\text{g/ml}$ と最高になり、4 時間、6 時間目でも 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。これに反して肺中、肝中

Table 5 Sisomicin levels in serum and pleural effusion after intramuscular injection of 75 mg

Time(hr)	before	1/2	1	2	4	6	12	24
Serum Level	0	11.3	11	6.0	6.4	1.9	0.7	
Level in Pleural Effusion	0	1.7	1.7	1.9	1.4	1.6	1.7	1.4

Fig. 16 Sisomicin levels in serum and pleural effusion after intramuscular injection of 75 mg



濃度は低く、それぞれ4時間、2時間目には測定不能であった。

4) 胸水への移行濃度

実験方法：46才男子 51 kg の肺化膿症兼膿胸症例に Sisomicin 75 mg 筋注後1/2, 1, 2, 4, 6, 12および24時間目の血清中および膿性胸水中への薬剤移行を測定した。

測定方法は2)と同様であった。胸水測定用の標準曲線には pH 7.8, 1/15 M リン酸緩衝液を用いた。

実験成績：75 mg 筋注後の血清および胸水中の Sisomicin 濃度を Table 5 に示し、Fig. 16 に両者を図示した。血清中では注射後30分でピーク値に達し、その値は 11.3 µg/ml であり、6時間目で、1.9 µg/ml となった。胸水（膿性）中薬剤濃度は2時間目に最高になり、1.4~1.7 µg/ml を12時間以上持続した。最高血中濃度と胸水中濃度比は0.17であった。

5) 呼吸器感染症への応用

対象症例および投与方法、投与量；入院中の11名の呼吸器感染症に投与した。肺炎および気管支肺炎7例、Mucoid impaction 1例、肺化膿症（1例は膿胸合併）2例、慢性気管支炎1例で、男子5名女子6名、年齢は34~63才であった。投与方法は症例9をのぞいて、すべて1日1回ないし2回筋注で、投与量は600~3150 mg、投与期間は7~21日であった。症例9では胸腔内注入が併用された。

臨床成績および副作用：臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰、胸痛あるいは呼吸困難などの自覚症状と白血球

数、CRP、 μ コ蛋白あるいは血沈などの諸検査および胸部レ線の推移、また可能ならば喀痰内細菌の消長などから総合的に著効(卍)、有効(卅)、やや有効(十)、無効(-)の4段階に判定した。臨床成績の結果は Table 6 に示し、Sisomicin 使用前後の主な検査成績は Table 7 に示した。11例中、著効5例、有効2例、やや有効1例、無効2例、判定不能1例であり、有効以上は70%であった。

副作用としては症例9に Transaminase の軽度上昇が見られたのみであった。また可能なかぎり行なった Audiogram 検査でも特に聴力低下を来した者はみられなかった。

II. 考 案

アミノ配糖体系抗生剤は、ペニシリン系およびセファロスポリン系⁴⁾と並んで、その開発が盛んに行なわれている。GM を始め、Tobramycin⁵⁾、Amikacin⁶⁾、DKB⁷⁾あるいは Sagamicin などが、短期間のうちに次々と開発され、臨床治験されている現状である。

Sisomicin は広域スペクトラムを有し、GM 類似の構造式を持つもので、主に緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌を目的として開発された。今回われわれは抗緑膿菌製剤として最も繁用されている GM との比較においてこの薬剤のアミノ配糖体系抗生剤中の位置を検討した。

グラム陽性球菌では *Staphylococcus aureus* 81株のみであったが、GM よりも抗菌力が優れていた。

グラム陰性桿菌に対しては、*E. coli*, *Serratia* では GM に多少劣る成績であったが、*Proteus rettgeri* や *inconstans*, *Morganella* などではむしろ1管程度優れて抗菌力を示した。緑膿菌に対しても1管程度 Sisomicin の方が優れた成績を得た。*Klebsiella*, *Salmonella* に対しては両者はほぼ同等であった。

人における血中濃度は筋注後30分ないし1時間で最高となり、50 mg 筋注で平均 2.7 µg/ml で、また6時間までの尿中回収率は平均73.9%であった。これらの成績は同系抗生物質と類似のものであった。

Rat における臓器内分布は、血清 \geq 腎 $>$ 肺 $>$ 肝の順で、同じく他剤と同様の傾向であった。

胸水（膿性）への移行は、75 mg 筋注後最高血中濃度の約20%の最高濃度で、それぞれ血中濃度 11.3 µg/ml,

Table 6 Clinical effect of Sisomicin

No.	Name	Age & Sex	Wt. (kg)	Diagnosis	Dosage		Bacteria in sputum	WBC	CRP	ESR (/h)	Chest X-ray	Clinical effect	Side effect	Remarks
					daily dose (mg x time)	total dose (mg)								
1	S. K.	35 F	43	Bronchopneumonia	75 x 1	825	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	9,300 ↓ 9,400	6(+) (-)	45 ↓ 30	almost improved	(#)	(-)	
2	N. N.	23 M	48	Bronchopneumonia	75 x 2	1,200	<i>α-Streptococcus</i> ↓ (-)	5,400 ↓ 4,900	1(+) (-)	17 ↓ 4	almost improved	(#)	(-)	
3	A. T.	48 M	63	Bronchopneumonia	75 x 1	600	Normal flora ↓ Normal flora	5,400 ↓ 7,000	2(+) (-)	44 ↓ 10	almost improved	(#)	(-)	
4	T. I.	63 F	43	Mucoid impaction	75 x 2	1,050		4,600 ↓ 4,000	(-) (-)	34 ↓ 30	slightly improved	(?)	(-)	
5	F. M.	58 F	50	Bronchopneumonia	75 x 2	1,350	Normal flora ↓ Normal flora	6,600 ↓ 7,400	6(+) 5(+)	106 ↓ 80	almost improved	(#)	(-)	Pancreatitis Hepatitis
6	M. I.	38 F	55	Pneumonia	75 x 2	1,500	Normal flora ↓ Normal flora	10,600 ↓ 4,000	6(+) (-)	87 ↓ 2	almost improved	(#)	(-)	
7	H. H.	33 F	41	Bronchopneumonia (Bronchiectasis)	75 x 1	750	Normal flora ↓ Normal flora	7,300 ↓ 6,500	4(+) (-)	88 ↓ 70	moderately improved	(#)	(-)	
8	Y. M.	69 M	58	Bronchopneumonia	75 x 1	900	<i>Strept. pneumoniae</i> ↓ (-)	9,800 ↓ 4,300	5(+) (-)	60 ↓ 33	almost improved	(#)	(-)	
9	H. O.	47 M	51	Lung Abscess Pyothorax	75 x 2 50 x 1	1,300	<i>Aerobe</i> ↓ (-)	10,700 ↓ 9,800	6(+) 6(+)	92 ↓ 128	slightly improved	(+)	(+)	Pleural aspiration after 7 days GOT ↑ GPT ↑
10	T. Y.	47 M	48	Lung Abscess	75 x 2	1,350	Normal flora ↓ Normal flora	9,900 ↓ 8,200	4(+) 4(+)	58 ↓ 43	Not changed	(-)	(-)	
11	S. K.	60 F	34	Chr. Bronchitis	75 x 2	3,150	<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	10,600 ↓ 12,600	4(+) 5(+)	140 ↓ 120	Not changed	(-)	(-)	Parasuitis

Table 7 Laboratory data before and after administration of Sisomicin

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		GOT		GPT		Al-P		BUN (mg/dl)		Urine Protein	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	391	443	11.8	13.2	35.4	39.1	12	17	10	10	6.2	4.9	8.0	13.2	(-)	(-)
2	442	401	13.6	12.5	41.1	36.7	10	14	10	10	5.2	5.4	17.4	14.4	(+)	(-)
3	435	451	13.8	14.0	39.9	41.1	20	19	19	12			10.9	8.4	(-)	(-)
4	378	344	11.1	10.3	33.5	30.6	19	22	10	10	7.1	6.2	14.1	14.3	(-)	(-)
5	429	443	12.7	12.9	36.4	37.8	149*	38	69	42	34.1	34.6	17.5	15.2	(+)	(+)
6		359		10.9		32.1	13	30	10	27	6.2	5.6	12	12.7		(-)
7	354	380	10.6	11.0	31.7	32.0	18	16	10	10			11.2	14	(-)	(-)
8	440	430	14.2	14.2	43.4	41.3	12	19	16	16	7.2	6.3	13.1	16.2	(-)	(-)
9	413	431	12.7	13.3	37.7	39.4	24	54	14	37	6.1	7.1	15.2	21.9	(+)	(+)
10	428	408	13.9	13.3	43.5	41.8	24	18	16	13	9.7	7.9	10	10	(-)	(-)
11	295	300	9.5	9.9	29.1	30.3	17	23	15	22	4.9		17	7	(-)	(-)

b: before a: after

胸水中濃度 1.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。Sisomicin の MIC より胸腔内感染症のかなりのものに有効と考えられる。

呼吸器感染症11例に、1例をのぞいて、全例に 75 mg 1回ないし2回毎日、最長21日間の投与を行なったが、有効以上が7例であり、Mucoid impaction 例をのぞけば、有効率は70%であった。

副作用としては GOT, GPT の上昇したものが1例あったが、投与中止後正常に復した。

III. ま と め

アミノ配糖体系新抗生物質 Sisomicin の基礎的臨床的検討を行ないつぎの結果を得た。

1) 抗菌力：教室保存標準株23株と臨床材料より分離グラム陽性球菌81株 (*Staphylococcus aureus* 81), グラム陰性桿菌84株 (*Salmonella* 33, *Citrobacter freundii* 57, *Shigella* 48, *E. coli* 81, *Erwinia herbicola* 9, *Klebsiella aerogenes* 81, *Enterobacter aerogenes* 42, *Ent. cloacae* 39, *Serratia marcescens* 162, *Prot. vulgaris* 26, *Prot. mirabilis* 51, *Prot. rettgeri* 22, *Prot. inconstans* 17, *Morganella morganii* 42, *Aeromonas* 22, *Vibrio parahemolyticus* 24, *Pseudomonas aeruginosa* 88) の計925株について MIC を求めて GM と比較した。Sisomicin は *Staphylococcus aureus* に対して GM より優れた抗菌力を有した。グラム陰性桿菌では、*E. coli*, *Serratia* では GM に劣るが、*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus rettgeri*, *Prot. inconstans* *Morganella* に対しては1管程度抗菌力が優れていた。*Klebsiella aerogenes*, *Salmonella* に対してはほぼ同等であった。

2) 吸収・排泄：健康成人3名に 50 mg 筋注した場合、血中濃度は30分ないし1時間でピーク値 2.7~2.1 μg

/ml に達し、6時間目には平均 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。尿中排泄は6時間まで平均73.9%であった。

3) ラット臓器内濃度：血清>腎>肺>肝の順であった。

4) 胸水内移行濃度：肺化膿症兼膿胸を有する46才の患者に 75 mg 筋注後の血中濃度の最高値は30分後 11.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 胸水中の最高値は2時間目 1.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

5) 臨床効果と副作用：呼吸器感染症11例(気管支肺炎6, 肺化膿症1, 肺化膿症兼膿胸1, Mucoid Impaction 1, 気管支肺炎兼気管支拡張症1, 慢性気管支炎1)に 75~150 mg を7~21日間投与して、有効率は70%であった。

副作用としては GOT, GPT の上昇したものが1例みられた。

文 献

- 1) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ Sisomicin, 1977 (岐阜)
- 2) 石山俊次, 上田 泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について。Chemotherapy 16 (1): 89, 1968
- 3) 斉藤 厚, 井上和義, 猿渡勝彦, 林 愛, 餅田親子, 原 耕平, 那須 勝: Vistamycin に関する基礎的研究。Chemotherapy 20 (1): 81~93, 1972
- 4) 原 耕平, 那須 勝, 中富昌夫: 新しい抗生物質 b セファロsporin系製剤。内科 39 (6): 1119~1122, 1977
- 5) 那須 勝, 斉藤 厚, 堤 恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平, 林 愛, 餅田親子, 伊折文秋, 猿渡勝彦: 新抗生物質に関する

- 基礎的臨床的研究——Tobramycin について——。
Chemotherapy 23 (3) : 1066~1076, 1975
- 6) 那須 勝, 齊藤 厚, 森 信興, 泉川欣一, 堤 恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平, 餅田親子, 伊折文秋, 猿渡勝彦, 林 愛
: 新抗生物質 Amikacin に関する基礎的臨床的研

- 究。Chemotherapy 23 (6) : 2117~2127, 1975
- 7) 原 耕平, 齊藤 厚, 那須 勝, 猿渡勝彦, 餅田親子, 林 愛 : DKB (3', 4'-dideoxy Kanamycin B) に関する基礎的ならびに緑膿菌性呼吸器感染症への応用。臨床と研究 50 (8) : 268~276, 1973

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC, SISOMICIN

MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO,
NOBUOKI MORI, KINICHI IZUMIKAWA, MASAKI HIROTA,
NOBUHIRO HORIUCHI and KOHEI HARA

2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
(Director: Prof. KOHEI HARA)

CHIKAKO MOCHIDA, FUMIAKI IORI, KATSUHIKO SAWATARI,
AI HAYASHI and TAKASHI ITOGA

Central Laboratory, Nagasaki University Hospital
(Director: Prof. TAKASHI ITOGA)

A new aminoglycoside antibiotic, Sisomicin was investigated fundamentally and clinically. The results were as follows:

1. Antimicrobial activity: Twenty three standard strains subcultured at our department and 81 Gram positive cocci (*Staphylococcus aureus* 81) and 844 Gram negative bacilli (*Salmonella* 33, *Citrobacter freundii* 57, *Shigella* 48, *E. coli* 81, *Enterobacter aerogenes* 42, *Erwinia herbicola* 9, *Klebsiella aerogenes* 81, *Ent. cloacae* 39, *Serratia marcescens* 162, *Proteus vulgaris* 26, *Prot. mirabilis* 51, *Prot. rettgeri* 22, *Prot. inconstans* 17, *Morganella morganii* 42, *Aeromonas* 22, *Vibrio parahemolyticus* 24, *Pseudomonas aeruginosa* 88) were investigated for determination of Minimum Inhibitory Concentrations (MICs) of Sisomicin in comparison with those of Gentamicin (GM).

MIC of Sisomicin against *Staphylococcus aureus* was lower than that of GM. In regard to Gram negative bacilli, Sisomicin had higher MICs against *E. coli* and *Serratia* than GM. On the other hand, Sisomicin had about two-fold lower MICs against *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans* and *Morganella morganii*.

Against *Klebsiella aerogenes* and *Salmonella species* both drugs had almost same MICs.

2. Absorption and Excretion: Serum concentration of Sisomicin after intramuscular administration of 50 mg to three healthy adult volunteers reached peak levels ranging from 2.7 to 2.1 $\mu\text{g/ml}$ within 30 min. to 60 min. and at 6 hours following injection average serum level was 0.5 $\mu\text{g/ml}$.

Average urinary recovery rate within 6 hours was 73.9%.

3. Organ distribution in Rat: Organ concentrations in rat after intramuscular injection of Sisomicin 20 mg/kg was the highest in serum followed by kidney, lung and liver in order.

4. Penetration into purulent pleural effusion: A 46 y. o. male patient with lung abscess and pyothorax was given 75 mg of Sisomicin intramuscularly. Peak serum level was 11.3 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min. and peak level in pleural effusion was 1.9 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours after injection.

5. Clinical effects and adverse reaction: Eleven patients with respiratory infections (Bronchopneumonia 6, Lung abscess 1, Lung abscess+Pyothorax 1, Bronchopneumonia+Bronchiectasis 1, Chronic bronchitis 1 and Mucoid impaction 1) were given 75-150 mg/day for 7-21 days and the efficacy rate was 70%.

Adverse reaction was noticed in only one case with slight elevation of S-GOT and S-GPT.