

## Sisomicin に関する基礎的、臨床的研究

鈴木 寛・松本慶蔵・宇塚良夫・野口行雄・玉置公俊・羅 士易・永武 毅・井手政利

長崎大学熱帯医学研究所内科

木村久男

福島労災病院内科

各領域における感染症の化学療法において現在最も難渋している病原菌は緑膿菌をはじめとしたグラム陰性桿菌である<sup>1)</sup>。これらのグラム陰性桿菌は本来弱毒菌とされていたが、免疫不全等を基礎とする宿主を場に病原性を発揮するようになり、更により効果的な薬剤が少なく、化学療法剤に耐性化し易くかつ容易に菌交代症の病原となり、そのため難治化し、慢性に経過し、致命的な病原菌となっていることが知られている。

グラム陰性桿菌、特に緑膿菌、変形菌に対してすぐれた抗菌力を有する Gentamicin (GM) が1963年に発表されて以来、次々にすぐれた抗菌力を有するアミノ配糖体系薬剤、或いはペニシリン系薬剤が開発されている。1970年に WEINSTEIN らにより開発された Sisomicin は、*Micromonospora inyoensis* より産生される単一成分の新しいアミノ配糖体系の薬剤で、構造式は GM Cia に極めて類似している。本剤は特に緑膿菌、肺炎桿菌、セラチア、大腸菌等に対して非常にすぐれた抗菌力を有していると報告されている<sup>2)</sup>。

そこで私共は他のアミノ配糖体系抗生物質における本剤の化学療法上の位置を明らかにする目的で、本剤についての基礎的、臨床的検討を行いいくつかの所見を得たので報告する。

## I. 研究方法

## 1. 抗菌力の測定

呼吸器感染症より分離された病原菌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により平板希釈法にて測定した。MIC 測定のための培地はすべて Heart Infusion Agar (BBL) を用い、Heart Infusion Broth (BBL) で、18時間培養した被検菌を Heart Infusion で $10^{-2}$ に希釈し、これをそれぞれ1白金耳接種した。

対象とした薬剤は比較のため Sisomicin をはじめとした Carbenicillin (CBPC), Sulbencillin (SBPC), Ticarcillin, Apalcillin, Piperacillin, GM, KW-1062 の8薬剤である。

## 2. Sisomicin と Apalcillin の併用効果の検討

温度勾配 Biophotorecorder (島津製作所) を用いて

Sisomicin と Apalcillin の併用効果に関する検討を行った。

使用培地は Heart Infusion Broth (BBL) で、使用培地量は Biophotorecorder の1 tube につき10 ml とした。

接種菌量は1 tube につき $3 \times 10^8$ /ml の菌液を Heart Infusion Broth で10倍に希釈したものを0.1 ml 接種とした。その最終菌数は $10^6$ /ml とする。

検討薬剤としての Sisomicin は $\frac{1}{10}$  MIC に固定し、Apalcillin は2 MIC, 1 MIC,  $\frac{1}{2}$  MIC,  $\frac{1}{4}$  MIC の4段階を用い、それぞれの薬剤の単独、併用および対照の各組み合わせを作り、各 tube における細菌の増殖度を濁度にて自記させることにより併用効果の検討を行った。

## 3. 濃度測定法

実験動物における臓器内濃度の測定は Wistar 系ラット雄、体重約100 g を1群3匹として用いた。薬剤をラットの大腿部に筋注し、各臓器は筋注後30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間の各時間に経時的に脱血屠殺後血清、肺、肝、腎を摘出した。

血清は血液を $4^{\circ}\text{C}$ で凝固後に採取した。摘出採取された肺、肝、腎はそれぞれの臓器に対して2倍量の $\frac{1}{15}$  M, PBS, pH 7.2 を加えた後に Universal homogenizer (日本精工) により乳化し、これらの遠心上清を検体とした。

濃度測定の検定菌としては *Bacillus subtilis* PCI 219 を使用し、測定量としては Trypticase Soy Agar (BBL) による薄層カップ法を用いた。

なお臨床症例における血中濃度測定は、患者から経時的に採取した血液より血清を分離し、同様の方法により測定を行なった。

## 4. 臨床症例における検討

投与症例の年齢分布は17才より88才までにわたり、疾患の内訳は呼吸器感染症と尿路感染症の計28例であった。

臨床効果の判定は自、他覚的症状、所見の改善ならびに起炎菌の消失を重視し、その他臨床検査所見の改善等

Table 1 MICs against respiratory pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* 34 strains

No.	CBPC	SBPC	Ticarcillin	Apalacillin	Piperacillin	GM	KW-1062	Sisomicin
1	25	12.5	12.5	0.78	1.56	1.56	1.56	0.78
2	25	25	12.5	1.56	3.13	1.56	1.56	0.78
3	25	6.25	6.25	1.56	1.56	1.56	3.13	0.78
4	50	50	12.5	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78
5	50	50	12.5	1.56	3.13	1.56	1.56	0.78
6	50	25	12.5	1.56	3.13	1.56	1.56	0.78
7	50	25	25	1.56	3.13	1.56	1.56	1.56
8	50	25	25	1.56	3.13	3.13	1.56	1.56
9	50	>100	100	3.13	100	1.56	1.56	0.78
10	50	25	12.5	3.13	6.25	3.13	3.13	3.13
11	100	25	12.5	3.13	1.56	1.56	3.13	1.56
12	50	100	12.5	3.13	3.13	1.56	3.13	1.56
13	50	25	25	3.13	3.13	1.56	3.13	0.78
14	50	25	12.5	3.13	3.13	1.56	3.13	1.56
15	50	25	25	3.13	6.25	1.56	3.13	1.56
16	100	100	50	3.13	12.5	25	6.25	6.25
17	50	50	25	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56
18	100	25	12.5	6.25	6.25	3.13	3.13	1.56
19	100	25	25	6.25	3.13	3.13	6.25	1.56
20	100	100	50	6.25	12.5	1.56	1.56	0.78
21	100	100	100	25	100	1.56	3.13	0.78
22	>100	>100	>100	25	25	100	>100	>100
23	50	50	50	25	50	3.13	1.56	3.13
24	100	25	25	50	50	1.56	1.56	0.39
25	>100	100	100	50	100	1.56	3.13	0.78
26	100	100	100	50	100	3.13	6.25	0.78
27	>100	100	100	50	100	3.13	3.13	1.56
28	100	100	100	50	100	3.13	3.13	1.56
29	>100	100	100	50	100	1.56	3.13	0.78
30	>100	100	100	50	100	3.13	3.13	0.78
31	>100	100	100	50	>100	3.13	3.13	1.56
32	>100	100	100	100	100	3.13	3.13	0.78
33	>100	100	100	100	>100	3.13	3.13	0.78
34	>100	100	100	100	>100	3.13	3.13	0.78

を加味して総合的に判定した。判定段階は著効，有効，やや有効，無効の4段階とした。

副作用に関する検討としては自覚症状ならびに肝，腎機能に関する検索を行った。

## II. 成績

### 1. 呼吸器由来病原菌に対する抗菌力

Sisomicin 投与前に喀痰より菌数として  $\geq 10^7$ /ml に分離され，病原菌として明確な緑膿菌34株およびその他のグラム陰性桿菌17株に対する MIC を測定した。

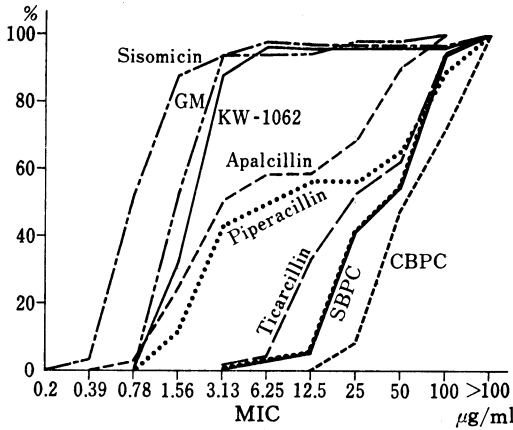
#### i) 緑膿菌に対する抗菌力

Table 1 および Fig. 1 に各種薬剤に対する MIC の

成績を示した。Sisomicin は被検8薬剤中で最も高い抗菌力を示し，この MIC 分布は 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にその中心があり，52.9%を占めた。なお1株のみ  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性菌を認めたと，この耐性菌は GM, KW-1062 にも高度耐性を示した。この耐性菌は GM を大量に投与せる末期肺炎患者由来のものである。Sisomicin について高い抗菌力を示したのが GM, ついで KW-1062 であった。

今回検討した分離菌株中の41%のものが抗緑膿菌 PC 剤に対して  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示していた。この点

Fig. 1 Cumulative per cent of MICs against *Pseudomonas aeruginosa* 34 strains



は本剤を含むアミノ配糖体には中等度耐性(6.25 µg/ml) 1株, 高度耐性1株の成績と著しく対照的であった。

ii) その他のグラム陰性桿菌

Table 2 に緑膿菌以外のグラム陰性桿菌に対する MIC 成績を示した。

*E. coli* の5株は全 PC 5剤に対して全株が  $\geq 50$  µg/ml の耐性菌であり, Sisomicin, GM, KW-1062 に対しては全株の MIC が 1.56~3.13 µg/ml の範囲で耐性化を認めていない。

*Klebsiella pneumoniae* 8株では CBPC, SBPC, Ticarcillin の3薬剤に対する MIC は全株が  $\geq 50$  µg/ml で耐性化を認めたが, Apalcillin および Piperacillin は8株中6株が感受性を示した。本剤を含むアミノ配糖体系薬剤は8株中1株のみが耐性化を示した。

*Klebsiella ozaenae* 1株に対しては MIC が PC 系薬物で耐性がみられ, 本剤は感受性を示していた。

*Serratia marcescens* 3株に対しては本剤は高い感受性を示したが, PC 系薬物は一部耐性を呈していた。

2. Sisomicin と Apalcillin の併用効果

Table 2 MICs against respiratory pathogenic gram negative rods

	CBPC	SBPC	Ticarcillin	Apalcillin	Piperacillin	GM	KW-1062	Sisomicin
<i>E. coli</i>								
1	>100	>100	>100	100	50	1.56	1.56	1.56
2	>100	>100	>100	100	50	1.56	1.56	1.56
3	>100	>100	>100	100	50	1.56	1.56	3.13
4	>100	>100	>100	>100	>100	1.56	1.56	3.13
5	>100	>100	>100	>100	>100	3.13	3.13	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>								
1	50	50	50	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56
2	50	100	50	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56
3	>100	100	100	3.13	6.25	1.56	1.56	3.13
4	>100	>100	>100	3.13	3.13	1.56	3.13	6.25
5	>100	>100	>100	3.13	3.13	3.13	0.78	1.56
6	50	100	50	6.25	6.25	1.56	0.78	1.56
7	>100	>100	>100	100	100	1.56	3.13	1.56
8	>100	>100	>100	>100	>100	12.5	50	25
<i>Klebsiella ozaenae</i>								
1	100	100	100	0.78	0.78	0.2	0.39	0.39
<i>Serratia marcescens</i>								
1	6.25	12.5	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56	3.13
2	6.25	25	6.25	6.25	3.13	1.56	0.78	3.13
3	>100	>100	>100	25	6.25	1.56	1.56	1.56
<i>E. coli</i>								
NIHJ	6.25	12.5	6.25	0.2	1.56	0.78	1.56	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>								
NCTC-10490	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56	1.56

Apalcillin に関する私共の論文<sup>3)</sup>にその詳細を示したが、明確な併用効果を認めた。

### 3. 臓器内濃度

Sisomicin 50 mg/kg および 5 mg/kg をラットに筋注後の臓器内濃度推移を示したものが Fig. 2 である。

Fig. 2-1 Tissue concentrations of Sisomicin in rats (n=3)

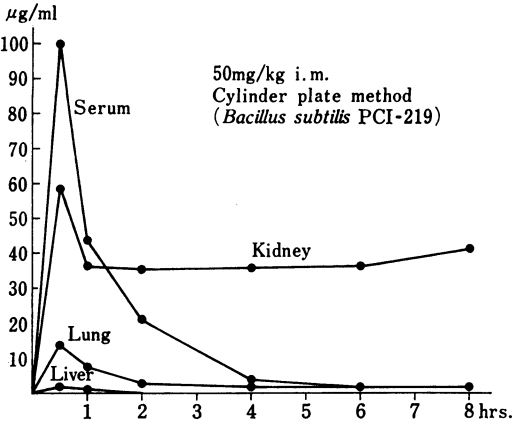
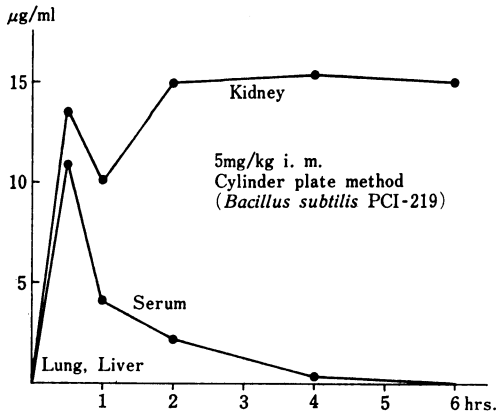


Fig. 2-2 Tissue concentrations of Sisomicin in rats (n=3)



5 mg/kg 筋注時のピーク時の血清中濃度は 50 mg/kg 筋注時の約 1/5 に相当する。腎では 50 mg/kg 筋注時の推移と同様に 6 時間後にも極めて高い値を保持していることが特徴的であった。

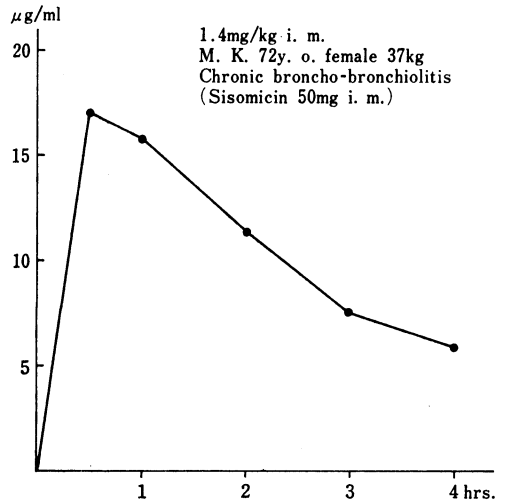
### 4. 血中濃度

Fig. 3 は慢性細気管支炎の 72 才、体重 37 kg の女性に Sisomicin 50 mg を筋注し、血清中濃度を経時的に測定した成績である。濃度は 30 分で 17 µg/ml、1 時間で 15.8 µg/ml、4 時間で 5.8 µg/ml と推移し、薬剤の半減期は 1 時間 49 分であった。

### 5. 臨床例における検討

本剤の臨床効果に関する成績を Table 3 に表示した。

Fig. 3 Serum concentrations of Sisomicin



全症例数は 28 例であるが、同一人が呼吸器感染症と尿路感染症を同時に併発した為に疾患内訳としては呼吸器感染症 9 例と尿路感染症 20 例である。

#### i) 呼吸器感染症

9 例の呼吸器感染症の内訳は急性気管支肺炎 1 例、肺気腫 1 例、気管支拡張症 2 例、慢性気管支細気管支炎 4 例、肺癌における感染合併症例 1 例である。本剤の投与量は 1 日 100~150 mg で、投与方法はすべて筋注であり、1 例には筋注に加えて本剤の吸入を行なった。4 例には本剤と Apalcillin、1 例には本剤と SBPC 又は TP との併用療法を試みた。

呼吸器感染症 9 例では著効はなく、有効 3 例、無効 6 例であった。有効と判定した疾患は起炎菌不明の急性気管支肺炎 1 例、慢性肺気腫症例におけるインフルエンザ菌感染症 1 例および本剤と Apalcillin の併用療法を行なった気管支拡張症例での緑膿菌性感染症 1 例の計 3 例であった。

無効 6 例の内訳は気管支拡張症 1 例、慢性気管支細気管支炎 4 例、肺癌感染症合併症例 1 例である。慢性気管支細気管支炎 4 例とは 2 名の患者がそれぞれ異った時期に 2 回投与されたものである。

無効症例 6 例の起炎菌別内訳は緑膿菌が 5 例、黄色ブドウ球菌 1 例である。これらの緑膿菌感染症はいずれも緑膿菌による慢性的感染症で、5 例中 1 例は本剤の単独投与であるが、投与方法としては筋注と吸入を併用した。3 例は Apalcillin と、1 例は SBPC との併用療法であった。

緑膿菌性呼吸器感染症に対する本剤と Apalcillin 併用、本剤と SBPC 又は TP との併用治療症例の一部に

Table 3 Therapeutic

Case No.	Name	Sex	Age	B. W. kg	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological examination
							before
1	T. W.	F	28	42	Acute bronchopneumonia	Bronchial asthma	unknown
2	H. F.	M	69	43	CPE with infection	Atrial fibrillation. Essential hypertension.	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup> /ml
3	K. T.	M	47	96	Bronchiectasis		<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> /ml
4	T. I.	M	32	48	Bronchiectasis	Bronchial asthma	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> /ml
5	M. K.	F	72	37	Chronic bronchobronchiolitis		<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>8</sup> /ml
6	M. K.	F	72	37	Chronic bronchobronchiolitis		<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>8</sup> /ml
7	S. H.	M	47	44	Chronic bronchobronchiolitis		<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> /ml
8	S. H.	M	47	44	Chronic bronchobronchiolitis		<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> /ml
9	M. K.	M	53	45	Lung cancer with infection. U. T. I.	Lung cancer with multiple metastasis. Paraplegia. (indwelling catheter)	(Sputum) <i>Sta. aureus</i> 10 <sup>7</sup> /ml ..... (Urine) <i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup> /ml
10	M. K.	M	53	45	U. T. I.	Lung cancer with multiple metastasis. Paraplegia. (indwelling catheter)	<i>P. rettgeri</i> 10 <sup>7</sup> /ml <i>P. morgani</i> 10 <sup>6</sup> /ml
11	M. H.	F	17	47	U. T. I.		<i>Proteus</i> 10 <sup>6</sup> /ml
12	T. T.	F	70	42	U. T. I.	Atrial fibrillation. Congestive heart failure.	<i>Sta. epider.</i> 10 <sup>6</sup> /ml
13	K. T.	F	70	45	U. T. I.	Angina pectoris. Heart failure.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml
14	F. H.	F	65	40	U. T. I.	Epilepsy. Chronic hepatitis	<i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup> /ml
15	E. I.	F	18	43	U. T. I.		<i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup> /ml
16	U. K.	M	66	51	U. T. I.	Silicotuberculosis. Dementia senilis.	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>6</sup> /ml
17	N. S.	F	56	40	U. T. I.	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup> /ml
18	T. A.	F	65	39	U. T. I.	Fracture of l-femur. Arteriosclerosis	<i>P. rettgeri</i> 10 <sup>7</sup> /ml <i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> /ml

## results of Sisomicin

Bacteriological examination after	Method of Admin.	Single Dose (mg)	Times in a Day	Days	Total Dose (mg)	Clinical Effect	Side Effect	Note
	i. m.	50	2	8	800	Good	(-)	
(-)	i. m.	50	2	4	400	Good	(-)	
<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> /ml	i. m.	75	2	15.5	2,325	Poor	(-)	SBPC 10 g×2, D. I., 20 days TP 2 g, D. I., 4 days. 1 g, D. I., 7 days
(-)	i. m.	50	2	6	600	Good	(-)	Apalcillin 3 g×2, D. I., 12 days
<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>8</sup> /ml	i. m. inhalation	50 10	2 3	16 8	1,600 240	Poor	(-)	
<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> /ml	i. m.	50	2	9	900	Poor	(-)	Apalcillin 4 g, D. I., 18 days
<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> /ml	i. m.	75	2	6	900	Poor	(-)	Apalcillin 3 g, D. I., 7 days
<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> /ml	i. m.	50	3	18	2,700	Poor	(-)	Apalcillin 3 g×2, D. I., 18 days
<i>Sta. aureus</i> 10 <sup>8</sup> /ml	i. m.	75	2	30	4,500	Poor	(-)	
(-) <i>P. vulgaris</i> 10 <sup>6</sup> /ml						Good ↓ Poor		
<i>P. morgani</i> 10 <sup>8</sup> /ml	i. m.	50	2	7	700	Fair	(-)	
(-)	i. m.	75	2	7	1,050	Good	(-)	
(-)	i. m.	50	2	4	400	Good	(-)	
(-)	i. m.	50	2	5	500	Good	(-)	
<i>E. coli</i> >10 <sup>8</sup> /ml	i. m.	50	2	7	700	Poor	(-)	
(-)	i. m.	50	1	5	250	Good	(-)	
(-)	i. m.	50	1	6	300	Good	(-)	
<i>Sta. aureus</i> 10 <sup>3</sup> /ml	i. m.	50	1	5	250	Good	(-)	
(-)	i. m.	50	2	10	1,000	Good	(-)	

Table 3 Therapeutic

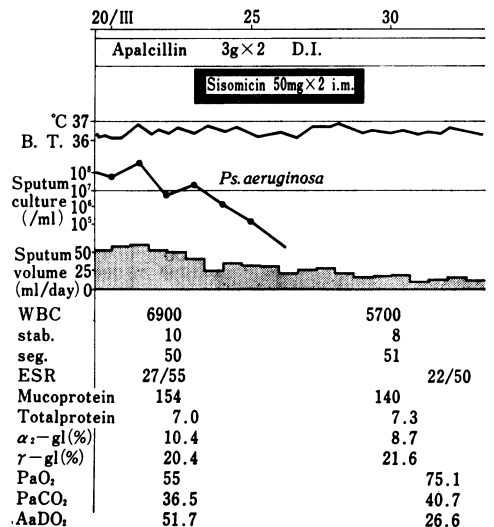
Case No.	Name	Sex	Age	B. W. kg	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological examination
							before
19	T. H.	M	82	52	U. T. I.	Malignant lymphoma	<i>Sta. epider.</i> 10 <sup>4</sup> /ml GPB 10 <sup>4</sup> /ml
20	T. Y.	F	76	38	U. T. I.		<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> /ml
21	T. K.	M	44	58	U. T. I.	Hypertension. Cerebral infarction.	<i>P. vulgaris</i> 10 <sup>8</sup> /ml
22	M. H.	F	72	39	U. T. I.	Pulmonary fibrosis. Rheumatoid arthritis.	<i>P. vulgaris</i> 10 <sup>8</sup> /ml
23	M. H.	F	73	40	U. T. I.	Pulmonary fibrosis. Rheumatoid arthritis.	<i>P. vulgaris</i> 10 <sup>8</sup> /ml <i>P. morganii</i> 10 <sup>8</sup> /ml <i>Str. fecalis</i> 10 <sup>8</sup> /ml
24	N. O.	M	88	55	U. T. I.	Arteriosclerosis. Hypertension. (indwelling catheter)	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>8</sup> /ml
25	S. K.	M	72	52	U. T. I.	Parkinsonism. Hypertension. (indwelling catheter)	<i>Rettigerella</i> 10 <sup>8</sup> /ml
26	A. T.	F	60	43	U. T. I.	Wet pleurisy. Diabetes mellitus.	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> /ml
27	K. O.	F	68	48	U. T. I.	Diabetes mellitus. Hypertension.	<i>E. coli</i> >10 <sup>8</sup> /ml
28	H. N.	M	53	49	U. T. I.	Atrial fibrillation. r-Hemiplegia. (indwelling catheter)	<i>A. anitratus</i> 10 <sup>7</sup> /ml

ついて詳述する。

症例1 (Case No. 4) T. I. 32 y. o. M. 48 kg (Fig. 4)

18才頃より喘息発作が時にみられ、3~4年前より咳嗽、喀痰、時に血痰がみられたために某医にて治療を受けていた。50年9月より当科にて、気管支喘息、気管支拡張症の診断のもとに治療を行っていたが、52年2月の喀痰細菌検査にて緑膿菌が検出されたために Ticarcillin 10g の点滴投与を開始した。緑膿菌の消失および臨床症状の改善がみられなかった故に、3月18日より Apalcillin 3g を5%ブドウ糖液 500 ml に溶解し、2時間で点滴静注を1日2回実施した。喀痰中緑膿菌は 10<sup>7</sup>~10<sup>8</sup>/ml と不変で臨床的效果もみとめられなかった。この時点での緑膿菌に対する Apalcillin および Sisomicin の MIC はそれぞれ 0.78 μg/ml と 0.39 μg/ml であった。3月23日より Apalcillin の点滴静注に加えて Sisomicin 50 mg の筋注を1日2回行った。Sisomicin 投与開始3日目で緑膿菌は 10<sup>3</sup>/ml、ついて消失がみられた。

Fig. 4 T. I. ♂ 32 y. o. 48 kg Bronchiectasis  
Bronchial asthma



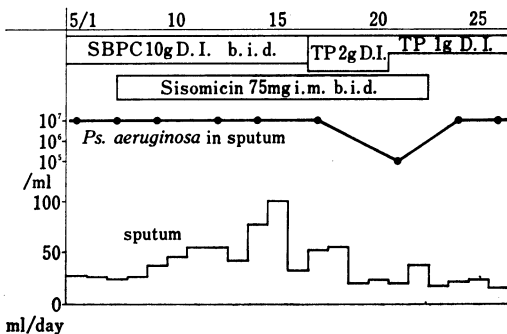
## results of Sisomicin

Bacteriological examination after	Method of Admin.	Single Dose (mg)	Times in a Day	Days	Total Dose (mg)	Clinical Effect	Side Effect	Note
(-)	i. m.	50	2	7	700	Good	(-)	
(-)	i. m.	50	2	5	500	Good	(+)	GOT 44→90 GPT 31→48
(-)	i. m.	50	2	7	700	Excellent		
(-)	i. m.	50	2	8	800	Good	(-)	BUN 20→23
(-)	i. m.	50	2	5	500	Good	(-)	
	i. m.	50	2	14	1,400	Good	(-)	
<i>Rettgerella</i> 10 <sup>9</sup> /ml	i. m.	50	2	14	1,400	Poor	(-)	
(-)	i. m.	75	2	7	1,050	Good	(-)	
<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> /ml	i. m.	50	2	7	700	Good	(-)	
<i>C. albicans</i> 10 <sup>5</sup> /ml	i. m.	50	2	6	600	Good	(-)	

臨床症状としては菌消失と一致して喀痰量の著明な減少と呼吸困難の軽快があり、血液ガス分析所見としても PaO<sub>2</sub> および AaDO<sub>2</sub> の著明な改善がみられ有効と判定した。

症例 2 (Case No. 3) K. T. ♂ 47 y. o. 96 kg. (Fig. 5)

Fig. 5 K. T. ♂ 47 y. o. 96 kg bronchiectasis



約10年前より咳嗽、喀痰あり、某医にて加療を受けていたが、この頃より喀痰の色調はすでに緑色を呈していたとのことである。50年12月当科に入院した。喀痰中細菌は緑膿菌が 10<sup>7</sup>/ml で、SBPC に対する MIC は 12.5 μg/ml であったので、SBPC 10g の点滴静注による治療を開始した。緑膿菌が 10<sup>7</sup>/ml と不変であったために51年1月より Sisomicin 1回 75mg の1日2回筋注を開始した。喀痰中、緑膿菌は 10<sup>7</sup>/ml と不変、その他の臨床症状の改善もみられなかった。SBPC について TP と本剤との併用を試みたが、この併用療法も無効であった。なお SBPC の MIC は 12.5 μg/ml より速やかに 100 μg/ml となり、急速な耐性獲得がみられたが、Sisomicin の MIC は 0.39 μg/ml と高い感受性値を維持していた。

## ii) 尿路感染症

本剤の投与法はすべて筋注で、1日投与量は 50~150 mg であった。



Table 4 Laboratory

Case No.	Fever		ESR		RBC		Hb		WBC		GOT	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	38.6	36.8	34	26	445	487	11.7	13.0	9,900	6,900	17	18
2	36.5	36.5	12	10	452	426	13.9	13.0	6,000	6,000	25	30
3	38.2	37.6	21	12	475	471	14.3	13.5	3,300	7,300	23	19
4	36.6	36.4	27	22	427	463	13.1	14.2	7,700	6,900	16	18
5	37.0	36.8	26	25	475	508	14.5	15.6	5,900	4,500	40	30
6	37.4	36.8	16	10	448	451	14.4	14.1	6,200	4,600	30	29
7	37.0	36.9	NT	NT	480	467	14.6	14.3	8,500	6,900	13	15
8	37.0	36.6	42	10	553	495	15.3	13.0	12,900	8,600	18	22
9	36.2	36.6	119	151	340	320	10.3	10.5	10,800	9,700	29	23
10	36.5	37.0	120	148	294	288	10.7	10.4	8,100	12,100	25	25
11	37.2	36.5	25	12	466	465	14.0	13.2	6,400	6,600	20	20
12	38.8	36.2	85	52	440	508	14.2	16.0	6,100	8,900	19	19
13	36.4	36.5	19	25	312	344	12.5	12.0	16,800	5,300	20	25
14	37.2	36.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT	5,800	6,200	81	NT
15	37.4	36.6	18	12	435	413	11.8	11.3	6,100	4,100	17	21
16	38.4	36.6	54	26	424	435	11.5	11.2	9,200	8,500	15	18
17	37.2	36.2	NT	NT	529	489	16.0	14.0	8,400	6,200	17	16
18	36.8	36.8	8	10	356	358	11.8	11.8	4,000	5,200	26	34
19	38.4	37.2	42	45	352	252	6.9	6.6	6,300	6,700	30	25
20	36.2	36.6	7	12	405	425	14.0	15.2	7,600	5,800	44	70
21	38.8	36.6	20	8	495	484	15.3	14.5	12,400	6,200	19	18
22	36.4	36.2	23	54	456	456	14.2	14.2	11,000	10,400	23	27
23	36.6	36.4	40	55	548	484	15.0	13.1	12,800	12,200	27	34
24	38.0	36.2	64	43	378	387	10.6	11.4	12,000	7,800	46	54
25	37.0	36.4	40	24	338	368	11.1	12.1	5,600	5,100	24	16
26	37.0	36.6	NT	NT	304	320	8.2	9.4	5,900	3,600	25	60
27	37.0	36.6	16	12	450	408	11.7	11.2	6,800	6,000	26	30
28	36.0	36.2	NT	NT	402	415	12.5	12.8	10,400	8,300	30	34

b: before a: after

20例の尿路感染症のうち、著効1例、有効15例、やや有効1例、有効→無効1例、無効2例であった。有効以上の効果を示した有効率は80%であった。有効→無効は末期肺癌患者で肺感染症と共に尿路感染症を併発している患者である。本剤投与前の尿中細菌は緑膿菌が  $10^6$ /ml に検出されたが、Sisomicin の投与により消失した。本剤の継続投与中に *Proteus vulgaris* が  $10^6$ /ml に検出され、尿沈渣にて白血球数の増加がみられた症例である。無効の1例は基礎疾患として癲癇と慢性肝炎を有する65才の患者で、起炎菌として大腸菌が検出された症例である。本剤1日50mg 2回の筋注7日間で菌の消失がみられなかった。なおこの症例の大腸菌に対する本剤のMICは測定していない。

#### 6. 副作用

対象とした28症例の1日投与量は50~150mgで、投

与期間は4~30日、投与総量は250~4,500mgであった。

28症例中自覚的に聴力異常を訴えたものは全く認められなかった。

更に、本剤投与前後の諸検査成績をTable 4に示した。副作用として重篤なものは認められなかったが、1例(Case No. 20)のみにGOT, GPTの軽度上昇を認めたが、投薬中止後の経過観察により正常に復したことが確認された。

#### III. 考 察

近年における抗生物質の進歩は、病原ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌等による感染症の治療を容易なものとしたが、これらの薬剤に対して感受性の低い緑膿菌、変形菌、セラチア等の細菌による感染症の増加を促進している<sup>4)</sup>。更に悪性腫瘍、白血病等を基礎として有する場

## findings

GPT		Al-P		BUN		s-Cr		Urine Protein		Urine glucose		CRP	
b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
23	19	5.0	6.0	12.2	13.7	0.4	0.6	±	-	-	-	4+	-
17	27	15.0	11.5	14.0	15.0	1.1	1.1	+	-	-	-	+	-
16	22	7.6	7.0	13.0	18.0	0.8	0.8	-	-	-	-	+	3+
9	8	3.7	4.2	12.0	14.0	1.0	0.9	-	-	-	-	2+	-
25	22	6.5	5.2	17.0	12.0	0.8	1.0	-	-	-	-	+	NT
22	13	7.1	4.9	11.0	11.0	0.6	0.9	-	-	-	-	+	±
9	9	7.2	8.3	6.0	8.0	0.6	0.7	-	-	-	-	+	+
14	19	9.7	6.3	15.0	10.0	0.6	0.7	-	-	-	-	4+	+
23	19	22.6	14.2	9.0	19.0	0.7	0.7	-	-	-	-	3+	6+
20	15	13.3	13.8	30.0	30.0	0.9	0.8	+	+	+	+	6+	6+
12	14	4.5	3.5	7.5	10.0	0.9	0.7	±	-	-	-	-	-
12	12	7.0	5.5	12.0	10.0	1.0	0.7	2+	±	-	-	-	-
12	17	7.7	8.5	13.0	15.0	1.7	1.3	2+	-	-	-	2+	-
20	NT	10.0	NT	13.3	NT	1.7	NT	2+	-	-	-	NT	NT
7	16	6.0	5.8	12.7	16.3	0.6	0.8	±	±	-	-	2+	-
6	6	5.1	4.9	6.0	9.5	0.4	0.6	±	±	-	-	3+	-
15	14	8.3	7.2	14.7	10.4	0.6	0.7	-	-	-	-	NT	NT
17	29	10.4	8.6	17.8	19.0	0.9	0.9	±	-	-	-	-	-
20	17	5.5	5.5	21.6	20.0	1.1	0.8	-	-	-	-	-	-
31	48	13.2	15.0	NT	NT	1.0	1.2	±	±	-	-	±	-
16	15	5.4	6.6	8.6	6.3	0.9	0.7	±	±	-	-	NT	NT
18	17	6.2	5.3	20.0	23.0	0.9	1.0	±	±	-	-	NT	NT
13	12	4.1	3.3	25.0	17.0	1.0	0.9	±	±	-	-	+	+
40	38	7.6	7.7	15.6	17.2	0.8	0.9	3+	±	-	-	5+	+
11	7	5.8	5.4	17.0	20.0	0.9	0.8	±	-	-	-	2+	-
52	40	28.0	23.0	20.0	23.0	1.4	1.4	+	±	+	+	-	±
25	26	5.8	6.2	10.5	12.0	0.5	0.8	±	±	-	-	+	+
27	24	6.0	5.5	19.5	15.0	NT	NT	+	±	-	-	NT	NT

合、ステロイド剤による治療を受けている場合、老令その他の原因による免疫機能不全を有する場合には、易感染性となり、本来弱毒菌である緑膿菌、セラチア等の細菌に感染を被り易くなっている<sup>4)</sup>。これらの細菌に対する抗生物質としてはPC系(CBPC, SBPC, Piperacillin, Apalcillin等)、アミノ配糖体系(GM, DKB, Amikacin, Tobramycin等)の薬剤があり、現代的化学療法剤の併用療法としては、PC系薬剤とアミノ配糖体系薬剤の併用が最も優れたものとされている。これらの細菌による単純な急性感染症の場合には、各単剤投与でもかなり有効であるが、重症な感染症の場合には、その治療が極めて困難である。特に重症な気管支拡張症、慢性気管支細気管支炎、肺気腫等に緑膿菌が感染菌となった場合には極めて難治性である。この場合の薬剤側からみた問題点の1つは、PC系薬剤は短期間投与にても緑膿菌

が容易に耐性化するということである。従ってPC系薬剤の投与にあたってはその血中濃度・喀痰中移行濃度<sup>5)</sup>を十分に考慮して投与量・投与方法を決定しなければならない。PC系薬剤に比して、アミノ配糖体系薬剤は一般にMIC値が優れており、かつ耐性菌の出現は少ないが、副作用の点で大量投与できないという弱点がある。以上の観点から、呼吸器系の難治性感染症では、緑膿菌等のグラム陰性桿菌感染症の治療にあたって、アミノ配糖体系抗生剤であるSisomicin単独のみならずPC系抗生剤との併用療法を十分に考慮しなければならない。

Sisomicinに感受性を持つ緑膿菌性呼吸器感染症の治療において、本剤単独投与の成績は1例を除き無効であった。この事実にかかる症例において単純に抗菌力の増強が、臨床効果に直結していないことを示している。こ

の理由は、本剤使用にも拘らず起炎菌が耐性化しないことから推測されるように、病巣へのアミノ配糖体系抗生物質の移行性が悪いことを示しており、PC系薬剤との差が認められる<sup>9)</sup>。今後、本剤をいかにして病巣中へ移行せしめるかの検討が早急に必要なことと考えている。しかし、1例といえども併用有効例が見られた点は、臨床薬理学的には十分明らかではないが、*in vitro*の成績からも支持されるようにかかる慢性緑膿菌性呼吸器感染症には、上述のように併用療法が試みられるべきことを示している。併用療法については、全身投与同士が良いのか、全身投与と局所療法が良いのかは今後の課題としても、成績で示したように本剤の局所療法も十分な効果は挙げ得なかった。全くこれまでの治療法と異なる方法も現在考案中である。

急性呼吸器感染症、殊に急性肺炎においては、病巣中薬剤濃度は血中濃度と平行すると考えているので、本剤単独でも急性呼吸器感染症には奏効すると期待される。自験例は少ないが、抗菌力の増加に伴う利点が臨床効果に反映するものと考えている。

尿路感染症については、本剤の排泄系が尿路であることから、腎、尿路系感染症には十分な効果が期待され、我々の成績における高い有効率はそれを裏付けるものである。

アミノ配糖体系抗生剤の副作用は主として腎及び第8脳神経障害であることはよく知られている。臓器内濃度の成績に示した如く、本剤は腎に高濃度に残留する傾向を示し、我々のこれまで測定したアミノ配糖体系薬剤<sup>6),7),9)</sup>中最も著明であった。アミノ配糖体系抗生剤はすべて腎に残留する傾向を示し、北大の斉藤らによれば1回投与後の腎内濃度半減期が100時間に及ぶ薬剤も認められる。しかしながら、連続投与した場合の蓄積については、今だ解明されておらず、また *in vivo* のこの成績が直ちに臨床に結びつくものではないが、本剤投与時、腎に対する副作用は十分に注意されるべきであり、特に老人に対する使用は、慎重を期したい。

#### IV. 結 論

1. 呼吸器感染症由来病原菌の本剤に対する感受性を測定し次の成績を得た。

i) 緑膿菌34株に対する本剤のMICは0.78  $\mu\text{g/ml}$  为中心があり、100  $\mu\text{g/ml}$  の耐性菌は1株のみであった。この菌は他のアミノ配糖体系抗生物質にも耐性を示していた。この菌株の由来はGMを大量に投与された末期肺炎患者からのものであった。

ii) *E. coli* 5株に対する本剤を含むアミノ配糖体系抗生物質のMICは1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。

iii) *Klebsiella pneumoniae* 8株に対して本剤を含む

アミノ配糖体系抗生物質は1株のみが耐性化を示した。

iv) *Serratia marcescens* 3株に対しても本剤はすぐれた感受性を示した。

2. Sisomicin と Apalcillin の併用効果は振盪液体培養により確認された。

3. ラットに筋注時の臓器内濃度ピークは30分で、血清、腎、肺、肝の順であったが、腎では6時間後にも極めて高い値を維持していた。

4. 呼吸器感染症9例での臨床効果は有効3例、無効6例であったが、無効6例中5例は慢性緑膿菌性感染症、1例は末期肺癌に合併せる黄色ブドウ球菌性呼吸器感染症であった。緑膿菌性感染症6例中5例に Apalcillin 又は SBPC との併用療法を行ない1例のみに有効であった。

5. 尿路感染症20例における有効率は80%であった。

6. 副作用は28例中1例に軽度のGOT, GPTの上昇を認めたが、投与中止後改善された。

#### 文 献

- 1) 松本慶蔵, 西岡きよ, 宇塚良夫, 木村久男, 助川善兵衛, 渡辺貴和雄: 原因菌の変遷(2)—喀痰内細菌叢の定量培養成績よりみた呼吸器感染症—。モダンメディカ, 19: 245~252, 1973
- 2) WEINSTEIN M. J.; J. A. MARQUEZ, R. T. TESTA, G. H. WAGMAN, E. M. ODEN & J. A. WALTZ: Antibiotic 6640, a new *Micromonospora*-produced aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 23: 551~554, 1970
- 3) 松本慶蔵, 野口行雄, 永武 毅, 宇塚良夫, 鈴木寛, 玉置公俊, 渡辺貴和男, 羅 士易, 井手政利: Apalcillin sodium (PC904) に関する基礎的, 臨床的研究—呼吸器感染症を中心に— Chemotherapy 26 (S2): 383~393, 1978
- 4) 松本慶蔵: 感染症, 難治化の原因とその対策, 現代医療. 8: 25~30, 1976
- 5) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentrations of Antibiotics in Bronchiolar Secretions of the Patients with Chronic Respiratory Infections. Chemotherapy (Proc. 9th Int. Congr. Chemother.) 4: 73~78, 1976
- 6) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山紘一, 荒井一男, 西岡きよ, 林 雅人, 高橋荘裕, 五十嵐卓, 斉藤順治, 中島規道, 芦川紘一: Aminodeoxy Kanamycin の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 17: 1675~1681, 1969
- 7) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行雄, 宇塚良夫, 西岡きよ, 山根誠久, 本田一陽, 菊池金男, 須田雍夫, 平田一夫, 海法裕男, 加藤 守: Tobramycin に関する基礎的, 臨床的研究. Chemotherapy 23: 915~928, 1975

8) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行男, 宇塚良夫, 本田一陽, 西岡きよ : Amikacin (BB-K8) に関する基礎

的, 臨床的研究。Chemotherapy 23 : 2073~2079, 1975

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN

HIROSHI SUZUKI, KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA, YUKIO NOGUCHI,  
KIMITOSHI TAMAKI, SHIEKI RAH, TSUYOSHI NAGATAKE, MASATOSHI IDE  
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

HISAO KIMURA

Department of Internal Medicine, Tohoku Rosai Hospital

Our laboratory and clinical studies with Sisomicin had the following results :

1. Antibacterial activities against Gram-negative bacilli more than  $10^7$ /ml, isolated from sputa of patients with respiratory tract infections, were measured. MIC values (85% of 34 strains) of *Pseudomonas aeruginosa* ranged from 0.78 to 1.56  $\mu\text{g/ml}$ . One resistant strain (MIC:  $>100 \mu\text{g/ml}$ ) was isolated from a patient with terminal pneumonia, who had received high doses of Gentamicin. MIC values against 5 strains of *E. coli* ranged from 1.56  $\mu\text{g/ml}$  to 3.13  $\mu\text{g/ml}$ . Seven of 8 strains of *Klebsiella pneumoniae* were sensitive to Sisomicin (MIC: 1.56  $\mu\text{g/ml}$  to 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ). Three strains of *Serratia marcescens* and 1 strain of *Klebsiella ozaenae* were all sensitive to Sisomicin.

2. The *in vitro* synergistic effect of Sisomicin (1/10 MIC) and Apalcillin (1/4 to 2 MIC) against *Pseudomonas aeruginosa* was identified with shake culture using biophotorecorder.

3. After intramuscular administration of 50 mg/kg into rats, tissue concentrations reached peak values within 30 minutes. Levels were high in serum, kidneys, lungs and liver in this order. In the kidneys very high concentrations were obtained even 6 hours after administration.

4. In a subsequent clinical trial, 9 patients with respiratory tract infections and 20 patients with urinary tract infections were treated. Therapy was "moderately effective" in 3 patients with respiratory tract infections, and "not effective" in 6 others. Five of these 6 patients were suffering from chronic respiratory tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. A combination of Sisomicin with Apalcillin or Sulbenicillin was "effective" for one patient only. Sixteen patients with urinary tract infections responded to therapy.

5. Slight, transient elevations of GOT and GPT were observed in one patient.