

Sisomicin の抗菌力について

三橋 進・川辺晴英*・倉茂達徳・布施愛索・久保田民子*・井上邦雄

群馬大学医学部微生物学教室

*エビゾーム研究所(微化研)

新アミノ配糖体抗生物質 Sisomicin^{1,2)} について抗菌作用、およびマウス感染治療効果について検討を行なったので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1) 使用菌株

菌株はすべて人の病巣から分離されたものを使用した。

2) 使用薬剤

Sisomicin, Gentamicin (GM) は、エッセクス日本から分与された。Dibekacin (DKB) は、明治製菓から分与をうけた。

3) 使用培地

感受性測定には Heart infusion 寒天培地(栄研)を使用した。殺菌効果の測定には、Brain heart infusion (BHI) 培地(Difco)を、Minimum bactericidal concentration (MBC) の測定には、普通ブイオンを用いた。

4) 抗菌スペクトラム

菌株をペプトン水に接種し、37°C で1夜培養したのち、 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml を各々1白金耳ずつ接種し、37°C 18時間後に判定した。

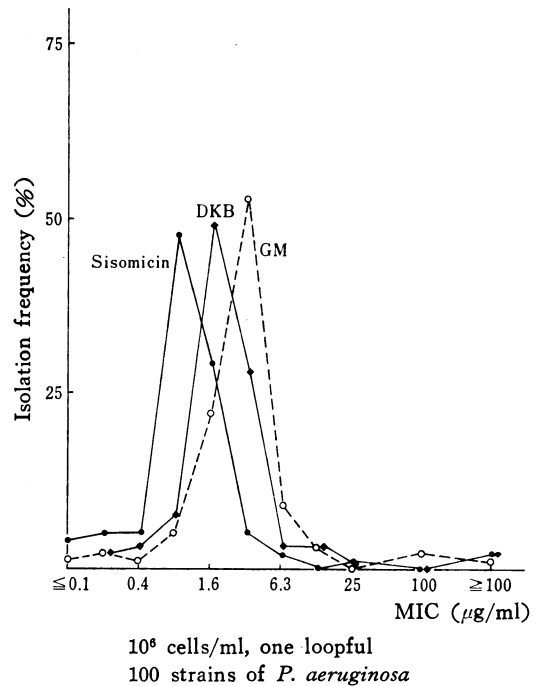
5) マウス感染治療実験

ICR マウス(19±1g)を使用した。試験菌には *E. coli* ML 4706 (MLD, 3×10^8 cells/mouse), *P. aeruginosa* NC-5 (MLD, 2×10^7 cells/mouse), *S. marcescens* GN 7641 (MLD, 3×10^7 cells/mouse) を用い、腹腔内感染1時間後に薬剤を皮下注射し、1週間生死を観察した。ED₅₀ はプロビット法にて算出した。

II. 実験成績および考察

1) 臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離の *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. marcescens* の3菌種各100株について Sisomicin, GM, DKB の抗菌力を調べた。*P. aeruginosa* 10^8 cells/ml 1白金耳の接種では Sisomicin の MIC は $0.8 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。DKB, GM の MIC ピークは各々 $1.6 \mu\text{g/ml}$, $3.1 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 1)。 10^6 cells/ml 1白金耳の接種では Sisomicin の MIC は $0.8 \mu\text{g/ml}$ と 10^8 cells/ml

Fig. 1 MIC distribution of Sisomicin, GM and DKB against *P. aeruginosa*

1白金耳接種の場合と比べ MIC ピークの変動はなかった (Fig. 2)。*E. coli* 100株に対する感受性分布を Fig. 3 (10^8 cells/ml, 1白金耳接種), Fig. 4 (10^6 cells/ml, 1白金耳接種) に示した。 10^8 cells/ml, 1白金耳接種では Sisomicin と GM の抗菌力はほぼ同じで DKB はやや劣る結果を示した。 10^6 cells/ml, 1白金耳の接種では抗菌力は、Sisomicin, GM, DKB の順となった。*S. marcescens* 100株の結果を累積曲線で Fig. 5 (10^8 cells/ml, 1白金耳接種), Fig. 6 (10^6 cells/ml, 1白金耳接種) に示した。 10^8 cells/ml, 1白金耳接種における感受性分布は GM が優れており次に Sisomicin, DKB の順であった。 10^6 cells/ml, 1白金耳接種では、GM と Sisomicin はほぼ同じ MIC 分布を示した。

Fig. 2 MIC distribution of Sisomicin, GM and DKB against *P. aeruginosa*

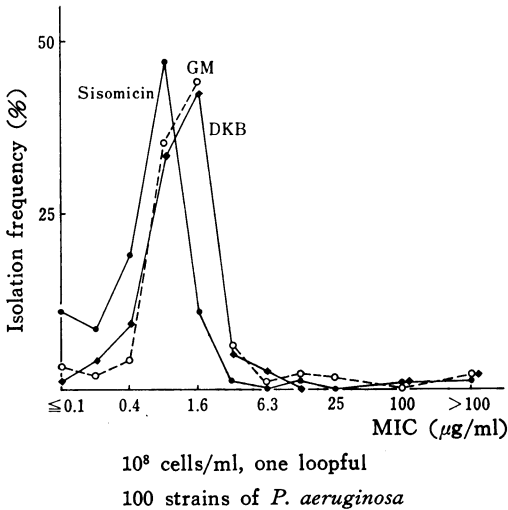


Fig. 5 Comparative susceptibility of *S. marcescens* to Sisomicin, GM and DKB

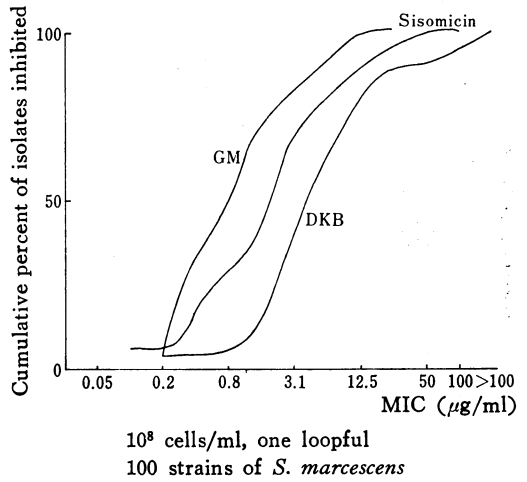


Fig. 3 MIC distribution of Sisomicin, GM and DKB against *E. coli*

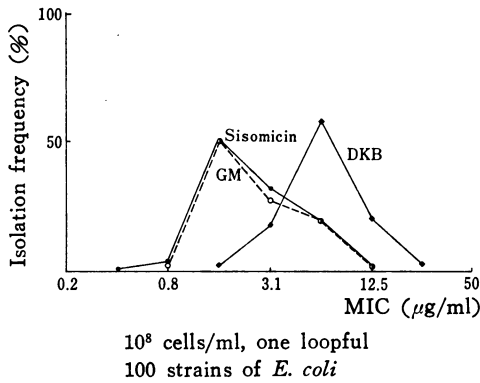


Fig. 6 Comparative susceptibility of *S. marcescens* to Sisomicin, GM and DKB

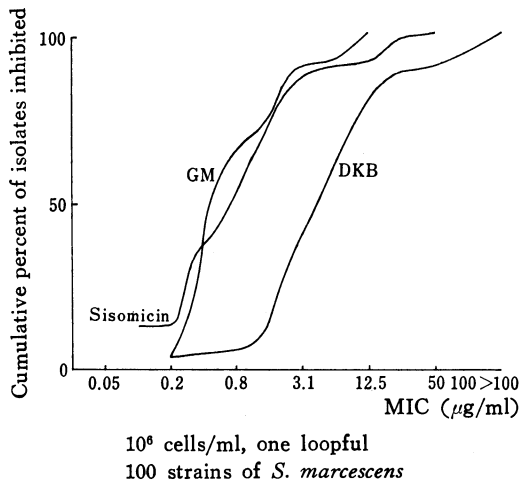
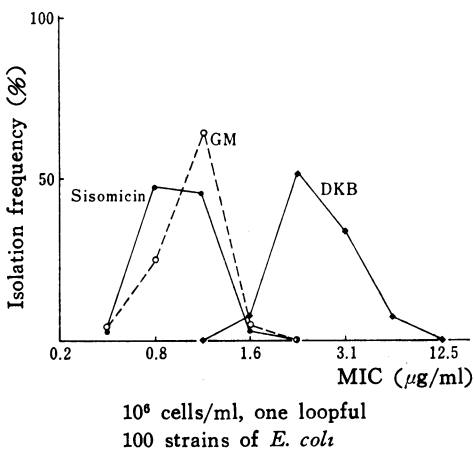


Fig. 4 MIC distribution of Sisomicin, GM and DKB against *E. coli*



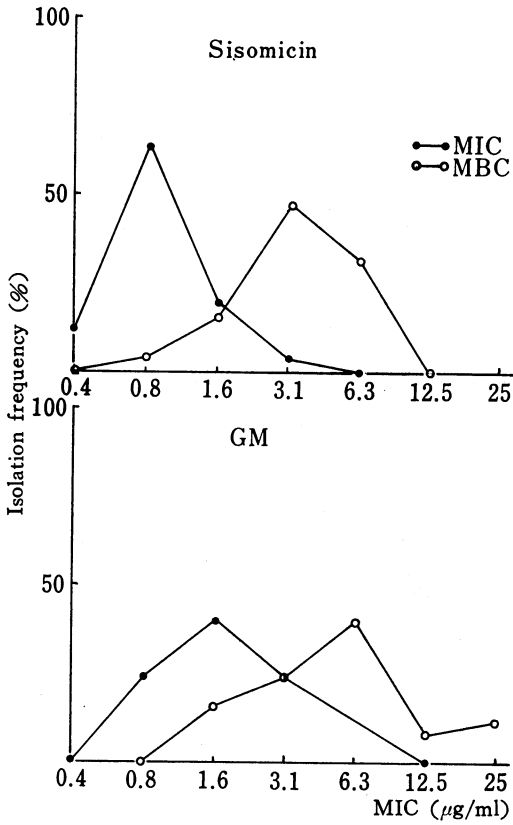
これら3薬剤は、*P. aeruginosa*, *E. coli*におけるMICピークはシャープであったが *S. marcescens* においては、巾広い MIC 分布を示した。しかし、これら3薬剤とも耐性菌は少なかった。

2) 殺菌効果

P. aeruginosa, *E. coli* 各25株を用いて Sisomicin の MIC と MBC を比較検討した (Fig. 7, Fig. 8)。

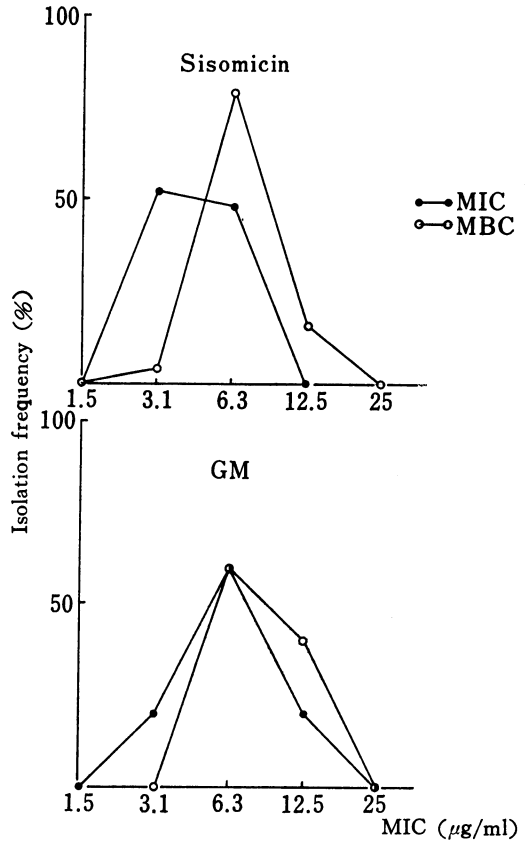
P. aeruginosa において Sisomicin の MIC, MBC 分布は GM に較べ、シャープであった。*E. coli* においては、GM の MIC 分布と MBC 分布は、ほぼ同じであったが Sisomicin の MIC 分布は、GM よりも1段階低

Fig. 7 Antibacterial activity of Sisomicin and GM



10⁸ cells/ml, one loopful
25 strains of *P. aeruginosa*

Fig. 8 Antibacterial activity of Sisomicin and GM



10⁸ cells/ml, one loopful
25 strains of *E. coli*

Fig. 9 Bactericidal activity of Sisomicin and GM against *P. aeruginosa* GN 4568

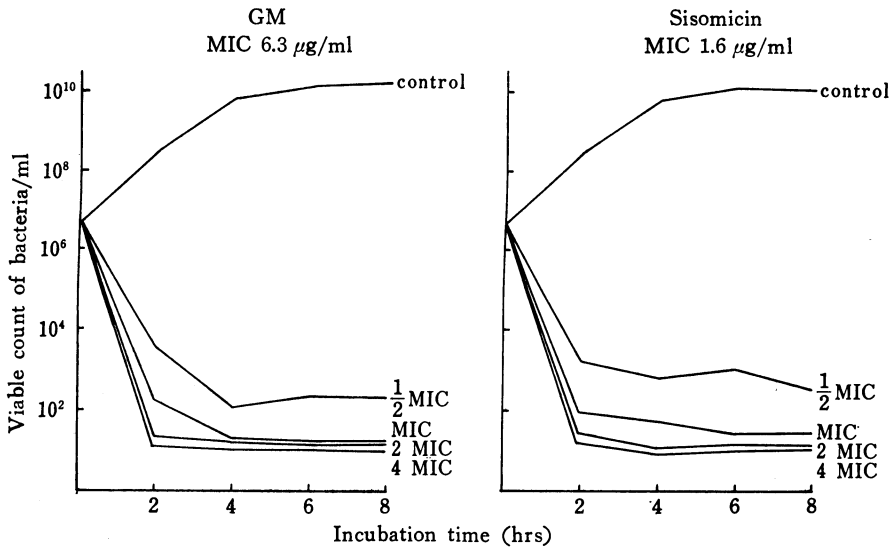
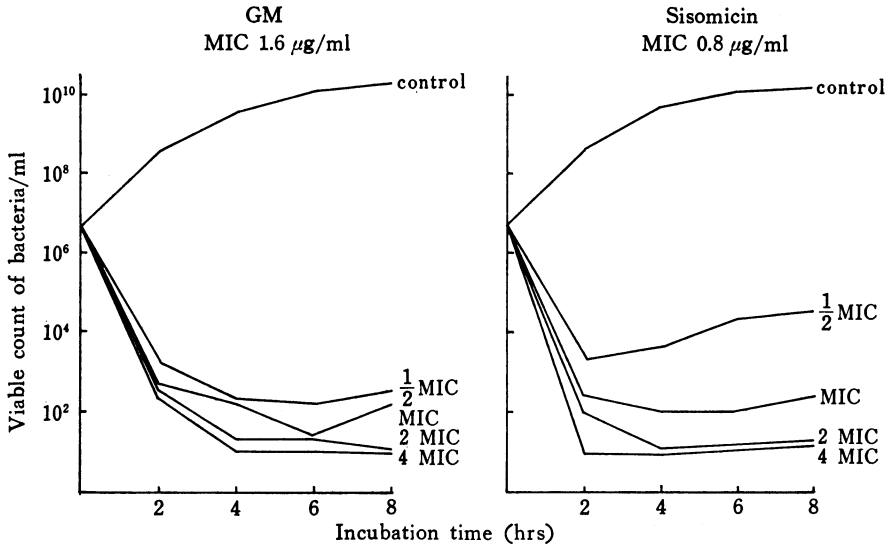
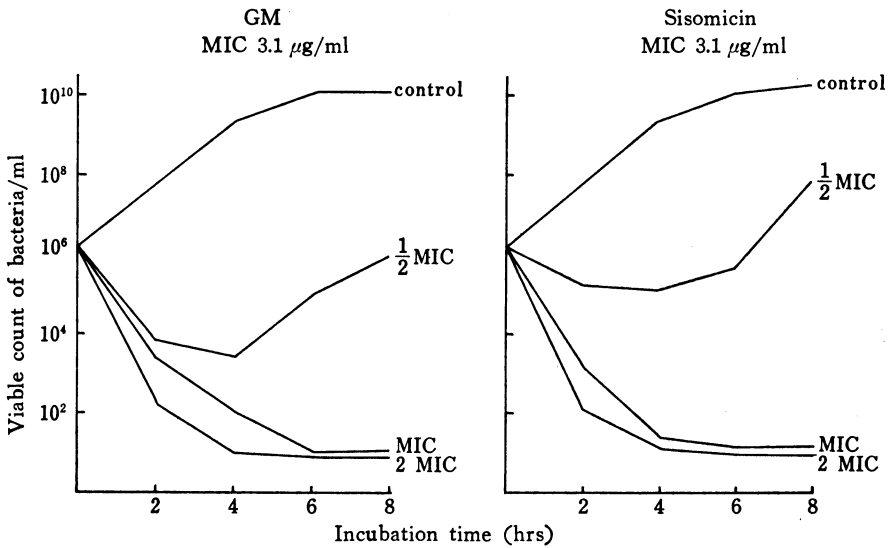


Fig. 10 Bactericidal activity of Sisomicin and GM against *P. aeruginosa* GN 5044Fig. 11 Bactericidal activity of Sisomicin and GM against *E. coli* GN 6288

い濃度で有効であり、また MBC 分布のピークは、GM と同じ濃度であったが、Sisomicin の MBC 分布は GM のそれに較べ、よりシャープであった。

さらにこれら薬剤を作用して経時的に生菌数を測定した。Fig. 9 は、*P. aeruginosa* GN 4568 を用い 3×10^6 cells/ml の時に MIC 量、 $\frac{1}{2}$ MIC 量、2 MIC 量、4 MIC 量に相当する薬剤量を添加し、経時的に生菌数を測定した。2 MIC 量、4 MIC 量においては 2 時間で菌は死滅

し検出不能であった。Sisomicin と GM の殺菌効果はほぼ同等と思われる。*P. aeruginosa* GN 5044 でもほぼ同様な結果を得た (Fig. 10)。Fig. 11 には、*E. coli* GN 6288 に対する成績を示した。Sisomicin, GM の MIC は、共に、 $3.1 \mu\text{g/ml}$ である。 $\frac{1}{2}$ MIC 量では、両薬剤とも菌の増殖がみられた。Sisomicin の殺菌効果は GM のそれと同等であった。

Table 1 *In vivo* antimicrobial activity of Sisomicin against *P. aeruginosa* infection

Drug	ED ₅₀ (mg/kg)	95% Confidence limit
Sisomicin	13.3	7.4-19.2
GM	18.7	14.8-22.6

Table 2 *In vivo* antimicrobial activity of Sisomicin against *E. coli* infection

Drug	ED ₅₀ (mg/kg)	95% Confidence limit
Sisomicin	1.3	0.8-1.8
GM	1.2	0.9-1.5

Table 3 *In vivo* antimicrobial activity of Sisomicin against *Serratia* infection

Drug	ED ₅₀ (mg/kg)	95% Confidence limit
Sisomicin	0.46	0.34-0.58
GM	0.48	0.42-0.54

3) マウス感染治療効果

Sisomicin, GM に感受性を示す *P. aeruginosa* NC-5 を用いて ICR マウスに対する Sisomicin の ED₅₀ を求めた。Sisomicin の ED₅₀ は 13.3 mg/kg, GM のそれ

は 18.7 mg/kg であった (Table 1)。 *E. coli* ML 4706 における Sisomicin の ED₅₀ は、1.3 mg/kg, GM 1.2 mg/kg であった (Table 2)。 *S. marcescens* GN 7641 における Sisomicin, GM の ED₅₀ はそれぞれ 0.46 mg/kg, 0.48 mg/kg であった (Table 3)。 *P. aeruginosa* を用いたマウス感染治療効果で、Sisomicin は GM に較べ *in vivo* 効果がよいと思われたが *E. coli*, *S. marcescens* を用いた時は、Sisomicin は GM と同等の効果であるといえる。

III. 要 約

1) Sisomicin は、*P. aeruginosa* に対して GM より高い抗菌活性を示した。*E. coli*, *S. marcescens* においては GM とほぼ同程度の抗菌力を示した。その作用は殺菌的であり GM と較べ同等もしくはややすぐれていた。

2) *P. aeruginosa* を用いたマウス感染治療実験では GM に較べ Sisomicin のほうがよりすぐれた治療効果を示したが、*E. coli*, *S. marcescens* を用いた場合は、GM と同等であった。

文 献

- 1) WAITZ, J. A.; E. L. MOSS, J. M. ODEN & M. J. WEINSTEIN: Antibiotic 6610. III. Biological studies with antibiotic 6610, a new broadspectrum aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiotics* 23: 559-565, 1970
- 2) WEINSTEIN, M. J.; J. A. MARQUEZ, R. TESTA, G. H. WAGMAN & J. A. WAITZ: Antibiotic 6610, a new *Micromonospora*-produced aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiotics* 23: 551-554, 1970

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SISOMICIN

SUSUMU MITSUHASHI, HARUHIDE KAWABE, TATSUNORI KURASHIGE,
AISAKU FUSE, KUNIO INOUE and TAMIKO KUBOTA

Department of Microbiology, School of Medicine, Gunma University

The *in vitro* antibacterial activity of Sisomicin was compared with that of Gentamicin C complex (GM) or 3', 4'-dideoxykanamycin B (DKB). Bacterial strains are clinical isolates stocked at this laboratory. Results obtained are:

1) The *in vitro* antibacterial activity of Sisomicin is much stronger than that of GM and DKB against *P. aeruginosa*, but similar to that of GM against *E. coli*.

2) The minimum bactericidal concentration (MBC) of Sisomicin against most of the strains tested were equal to or only two times higher than the minimum inhibitory concentration (MIC), indicating a high bactericidal activity of the drug.

3) *In vivo* antibacterial activity of Sisomicin was examined by infecting mice with *P. aeruginosa*, *S. marcescens* and *E. coli*. The *in vivo* antibacterial activity of Sisomicin was much stronger than that of GM against *P. aeruginosa*, but almost equal to that of GM against *S. marcescens* and *E. coli*.