

小児科領域における新アミノ配糖体抗生剤 Sisomicin に関する基礎的、臨床的研究

中沢 進・佐藤 肇・藤井尚道・小島碩哉・新納憲司・平間裕一

都立荏原病院, 昭和大学小児科

近岡秀次郎

高津中央病院, 昭和大学小児科

岡 秀

田園調布中央病院, 昭和大学小児科

定岡啓三

昭和病院小児科, 昭和大学小児科

Sisomicin (Fig. 1) は *Micromonospora inyoensis* の産出する新 Aminoglycoside 系抗生剤であり, *Serratia* を除く各種グラム陰性桿菌, 特に *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* 等や *Staphylococcus aureus* 等にも強い抗菌性を発揮する点を特徴とする広域抗生剤である^{1,2,3,4,5}。今回本剤を利用しての小児科領域における基礎的、臨床的検討を行って見たので以下今日までの概況について報告する。

1) 筋注後の血中濃度, 尿中排泄測定成績

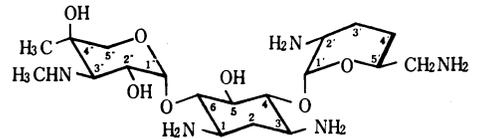
定量法は試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 の芽胞液を使用, 薄層寒天平板 Disk 法により, 又標準液ならびに尿の稀釈には pH, 7.0 のリン酸塩緩衝液を使用して行った。

a) 血中濃度測定成績 (Table 1, Fig. 2)

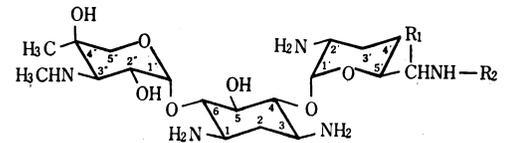
3 例の新生児, 2 例の乳児に筋注し, 30分, 1, 3, 6, 7, 8 時間目の血中濃度について測定を行った。新生児 3 例には 2.1~2.7 mg/kg を筋注しているが peak

Fig. 1 Chemical structure of Sisomicin

Sisomicin



GM



	R ₁	R ₂
C ₁	CH ₃	CH ₃
C ₂	CH ₃	H
C _{1a}	H	H

Table 1 Serum levels of Sisomicin after intramuscular administration

Name	Sex	Body Weight at born (g)	Age	Body Weight (g)	Dose	Serum Concentration (μg/ml)					
						0.5 h	1	3	6	7	8
M. S.	♂	1,740	25 d	2,300	5 mg (2.2)*	/	5.1	4.2	4.5	3.4	/
A. N.	♀	2,345	14 d	2,600	7 mg (2.7)	/	7.6	5.4	3.2	3.5	/
M. W.	♀	2,534	10 d	2,400	5 mg (2.1)	/	4.0	4.6	3.3	3.8	/
M. H.	♀	2,000	38 d	2,700	9 mg (3.3)	/	16	20	3.9	4.2	/
A. S.	♂	3,930	1 y 2 m	10,000	20 mg (2.0)	8.8	11.3	4.1	/	/	1.32

* () 内はmg/kg

は1~3時間目において5.1~5.4 $\mu\text{g/ml}$ 間に分布し、7時間目においても3.4~3.8 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を維持しこの血中濃度は大半の本剤感性諸菌の発育を阻止するに十分な力価であった。乳児2例には2.0~3.3 mg/kg の筋注後の血中濃度を測定しているが peak は1時間値の11.3~16 $\mu\text{g/ml}$ で8時間目においても有効血中濃度が維持されていた。

Fig. 2 Serum levels of Sisomicin after intramuscular administration

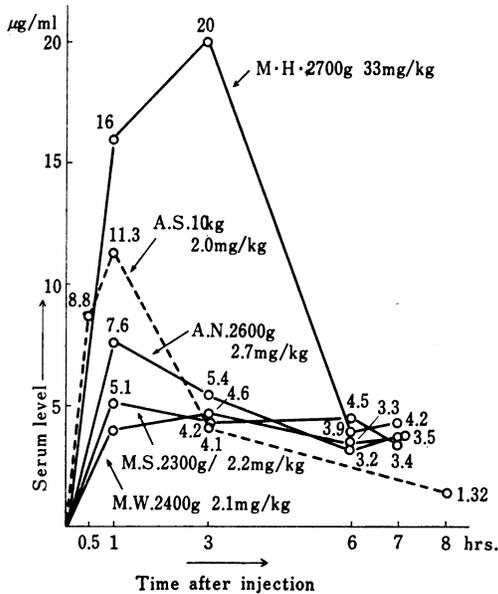
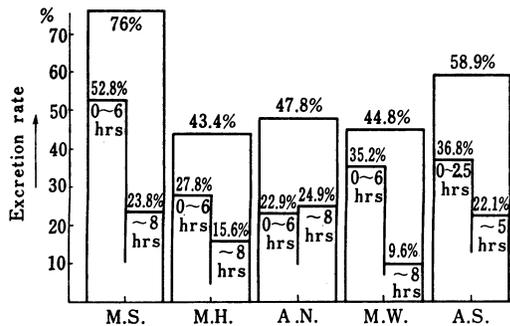


Fig. 3 Urinary excretion of Sisomicin after intramuscular administration



b) 尿中排泄測定成績 (Fig. 3)

血中濃度測定小児全例について注射後6, 8時間目までの尿中排泄率を測定してみたが、6時間までで注射量の22.9~52.8%, 8時間までで43.4~76%が活性の状態尿中に排泄されていた。

2) 小児疾患に対する治療成績 (Table 2)

計14例, 内, 急性尿路感染症7例, 呼吸器感染症4例, その他の症例となっている。

a) 急性膀胱炎 4例

新生児の1例のみは起炎菌は不明であったが尿所見ならびに臨床経過から診定された症例であった。他2例は *E. coli* 1例は *Pseudomonas* がカテーテル尿又は中間尿から $<10^5/\text{ml}$ 証明されている。

これらの菌株はすべて Sisomicin 感性であり本剤の投与は約 2~3.5 mg/kg 1日2回に分割3~10日間の筋注を行っているが, 治療開始後3~6日目には培養上起炎菌数は著しく減少3~6日目には尿所見も正常所見近くまでに好転した。

b) 急性腎盂膀胱炎 3例

起炎菌の2例は *Proteus mirabilis*, 1例は *Pseudomonas*, Sisomicin 使用量約 4~4.5 mg/kg 1日2回に分割筋注, 注射期間5~8日, 以上の治療によって尿中菌数は5~7日目では $>10^5/\text{ml}$ となり尿沈査所見も好転し, 以後の再発もなく順調に経過した。臨床効果著効2例, 有効1例

c) 百日咳 1例 (Fig. 4)

1年2ヶ月男子, 定型的な百日咳の咳嗽発作, 血液所見 (白血球25,700うち小淋球, 73%) から診定された症例であるが, Sisomicin 20.0 mg 午前, 午後2回 (約4.0 mg/kg) 筋注8日間計 320 mg 使用, 本症例では入院当初気管支肺炎を伴っていたため 38.0°C に達する発熱を伴っていたが, 以上の処置によって3日目には平温となり, 6日目には胸部所見はほとんど好転, 5日目頃から百日咳特有の大咳嗽発作は減少, 9日目には小咳嗽発作が散発する程度までに好転した。本症例では GOT が入院当日は 26 u であったが8日間筋注後9日目には 58 u に, GPT は17から 30 u に上昇, BUN は 12.1から 19 mg/dl で正常値を維持していた, 臨床効果有効。

d) 気管支肺炎 3例 (Fig. 5,6)

3例いずれも両肺野に気管支肺炎病巣がレントゲンならびに聴診上証明された, 白血球増多を伴った症例 (No. 9, 13,600. No. 10, 16,600. No. 11, 12,000. CRP. 全例+4) であり, No. 10, No. 11, 例の咽頭粘液培養からは夫々, *Staphylococcus aureus* と β -*Streptococcus* が多数に証明され, 本菌は Sisomicin, Gentamicin, Ampicillin, Cephaloridine に感性であった。

全例 Sisomicin 約 4~5.0 mg/kg 5日間筋注を行っているが3~4日目には平温となり, 胸部所見も好転した。

Sisomicin 注射開始時ならびに6~10日目の S-GOT,

Table 2 Clinical results of acute pediatric infections

No.	Age	Sex	B. W (kg)	Diagnosis	Sisomicin Dosage			
					Single Dose (mg)	Times /Day	Period (days)	Total Dose (mg)
1	13 d	♀	2.55	Acute Cystitis	2.5	2	10	50
2	5 m	♂	7.2	Acute Cystitis	12.5	2	5	125
3	5 y 6 m	♂	19.0	Acute Cystitis	50.0	1	6	300
4	13 y 4 m	♀	48.0	Acute Cystitis	100.0	1	3	300
5	4 y 2 m	♀	18.0	Acute Pyelocystitis	40.0	2	8	640
6	6 y 2 m	♀	22.0	Acute Pyelocystitis	50.0	2	6	600
7	7 y 4 m	♀	26.0	Acute Pyelocystitis	50.0	2	5	500
8	1 y 2 m	♂	10.0	Pertussis	20.0	2	8	320
9	3 y	♀	14.0	Broncho-Pneumonia	35.0	2	5	350
10	4 y	♂	15.5	Broncho-Pneumonia	30.0	2	5	300
11	5 y	♂	18.0	Broncho-Pneumonia	35.0	2	5	350
12	8 m	♀	8.5	Purulent meningitis Pyothorax	10.0	1	14	140
13	2 d	♀	2.31	Pyrexia	2	2	8	32
14	30 d	♂	1.56	Immature f. Pyrexia	1.5	2	5	15

S-GPT, BUN には変化はみられなかった, 全例, 著効。

e) 化膿性髄膜炎, 敗血症, 膿胸, 8ヶ月, 男
Haemophilus influenzae による化膿性髄膜炎, 敗血症
 の治療経過中に本菌と *Pseudomonas* の混合感染による
 左側膿胸を誘発した重症な例である。Sisomicin 胸腔内

注入までに, Ampicillin 400 mg/日, 55日点滴, Genta-
 micin 6.0 mg/日, 55日間筋注, 以後新合成 PC. T-1220,
 400 mg/日, 12日間点滴を実施している。以上の治療に
 よって化膿性髄膜炎, 敗血症の症状は好転したが膿胸は
 残存し, 該部から *H. influenzae*, *Pseudomonas* が培養

with intramuscular administration of Sisomicin

Isolated Organisms			Clinical Effect		Side Effects	Liver and Renal Function Tests
Organisms	Sensitivity	Days become <10 ⁸	Findings	Clinical Response		
<i>unknown</i>			5 th : Urine Improved	+	(-)	11 th : GOT 69 GPT 39 BUN 15.7
<i>E. coli</i> 3 × 10 ⁸	KM, ABPC, CBPC, (-) GM(+) Siso(+) 10 μg/ml	4	4 th : Urine (±)	++	(-)	GOT 37-27 (7 th) GPT 63-29 (7 th) BUN 12.6-13.4 (7 th)
<i>Pseudomonas</i> 2 × 10 ⁸	KM, ABPC, CBPC, (-)(-) (##) Siso(+) 10 μg/ml	6		+	(-)	
<i>E. coli</i> >10 ⁷	KM, ABPC(+) GM(##) Siso(+) 10 μg/ml	3	3 th : Urine Disappeared	++	(-)	
<i>P. mirabilis</i> 6 × 10 ⁸	KM(+) ABPC(##) GM(##)	6	6 th : Urine Improved	++	(-)	GOT 28-24 (8 th) GPT 21-24 (8 th) BUN 14-16.5 (8th)
<i>Pseudomonas</i> 6 × 10 ⁸	KM, ABPC, CBPC (-) Siso(+) 10 μg/ml	5	10 th : Urine Improved	++	(-)	GOT 26-22 (8 th) GPT 19-16 (8 th) BUN 24-22 (8 th)
<i>P. mirabilis</i> 6 × 10 ⁸	KM(+) ABPC(##) CBPC(+) Siso(+) 10 μg/ml	7	7 th : Urine Improved	+	(-)	GOT 21-24 (10 th) GPT 17-17 (10 th) BUN 16.4-15.8 (10 th)
<i>Staphylo. aureus</i>			6 th : Sever whoop Disappeared	++	(-)	GOT 26-58 (th) GPT 17-30 (th) BUN 12.1-19.2 (th)
	KM(##) ABPC(##) CER(+) Siso(+) 10 μg/ml		6 th : Chest Findings Improved	++	(-)	GOT 19-20 (10 th) GPT 5-6 (10 th) BUN 10-12 (10 th)
	KM(##) ABPC(##) CER(##) Siso(+) 10 μg/ml		5 th : Chest Find. Improv. Normal Temp.	++	(-)	GOT 15-11 (10 th) GPT 13-9 (10 th) BUN 18-10 (10 th)
<i>β-Strept.</i>	ABPC, CER, GM (##) Siso(+) 10 μg/ml		6 th : Chest Findings Improved	++	(-)	GOT 11-10 (6 th) GPT 15-12 (6 th) BUN 18-10 (6 th)
<i>H. influenzae Pseudomonas</i>	GM(##) Siso(+) 10 μg/ml		4 th : Bacteria Negative	+	(-)	GPT 21-29 (Sisost) GPT 16-179 BUN 5.8-6.1
			4th : Normal Temperature Good Suckle	++	(-)	GOT 126-40 (12 th) GPT 28-17 (12 th) BUN 12.6-13.7 (12 th)
<i>Pseudomonas Klebsiella</i>	GM(##) Siso(+) 10 μg/ml		3th : Normal Temperature	++	(-)	GOT 84-75 (5 th) GPT 65-83 (5 th) BUN 17.2-16.4 (5 th)

Siso=Sisomicin

上証明されたため、Sisomicin 1回 10 mg, (2.0 ml の生食水に溶解) 1日1回、14日間の胸腔内注入を行ってみた。分離培養の *Pseudomonas* は Sisomicin に感性であった。Sisomicin 注入開始時の S-GOT, S-GPT は129, 179 u と上昇していたが、これは長期間 Ampicillin の

点滴静注を継続したためかと思われるがこの状態から Sisomicin の胸腔内注入を開始した、注入後5日目には平温となり以後膿汁の増加はみられず減少傾向をたどり、15日目の S-GOT は4, 6, S-GPT 36 u に低下、白血球も19,700→11,600に減少、注入は14日で中止した

Fig. 4 Pertussis A. S 1 y 2 m ♂ B. W 10 kg

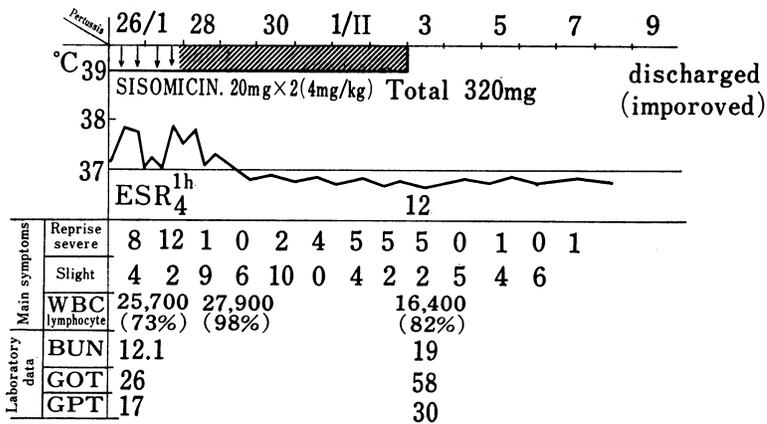


Fig. 5 Bronchopneumonia 4 y ♂ 15.5 kg

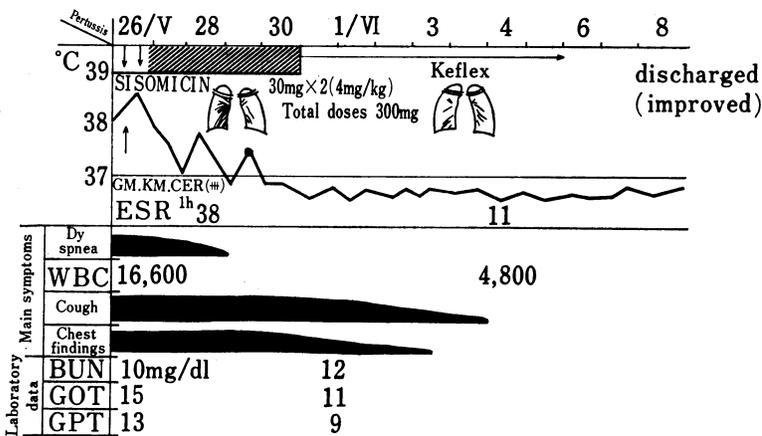
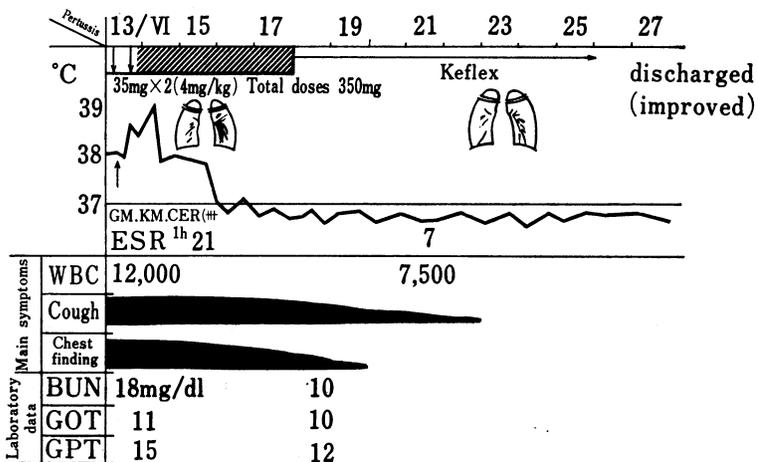


Fig. 6 Bronchopneumonia 5 y ♀ 18 kg



が、再悪化傾向もなく胸膜癒着をのこした外、順調に経過した。

f) 新生児発熱症例 2例

日令2日、羊水混濁を伴った 37.8~37.9°C の発熱症例、敗血症の疑いの下に血液、髄液の培養を行っているがいずれも陰性であった。臨床経過から何らかの感染症に起因する発熱と思われたので Sisomicin 2.0 mg, 1日2回8日間の筋注を実施、5日目には平温となり、白血球も10100から7700に減少、以後の再発熱をみず順調に経過

1例の未熟児(1560g)は生後30日目になるも体重増加傾向がなく、この間しばしば発熱がみられ、咽頭粘液培養で *Pseudomonas*, *Klebsiella* が多数に証明され、これらの菌属による感染が疑われた症例である。両菌ともに Sisomicin, Gentamicin には感性であったので1回1.5 mg, 1日2回、計 3.0 mg/日、5日間の筋注を行ってみたが3日目には平温となり、5日目には咽頭粘液培養により両菌は陰性化し、以後の再発熱もみることがなかった。2例ともに Sisomicin 注射時の SGOT, SGPT の値が高かったのは前者は不明の感染症、後者は *Pseudomonas*, *Klebsiella* に起因する感染症が原因したものと思われるが、この状態で Sisomicin の筋注が行われたが以後の GOT, GPT, の上昇はみられなかった。

3) 肝、腎機能検査成績に及ぼす影響 (Fig. 7)

SGOT, SGPT, BUN を中心として肝、腎機能に及ぼす影響について検査してみたが、新生児、百日咳の症例では注射開始時に比較して終了後の SGOT, SGPT,

Fig. 7 Influence on results of GOT and GPT value after administration of Sisomicin

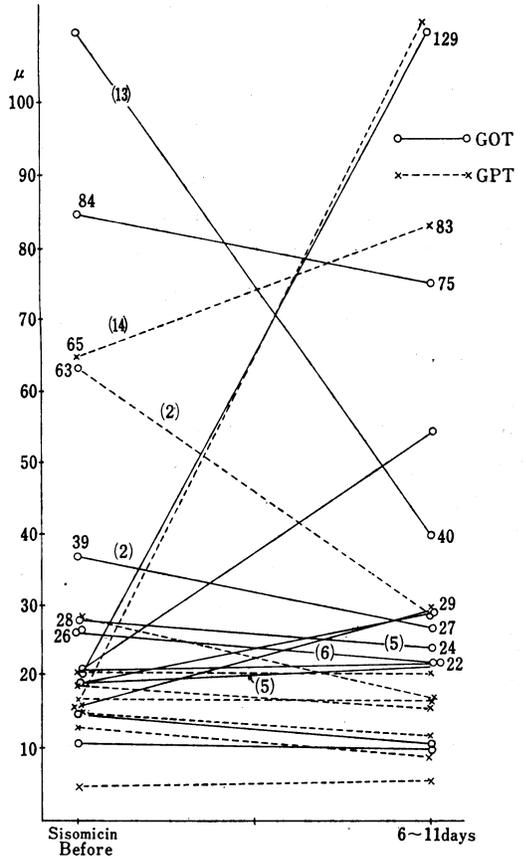
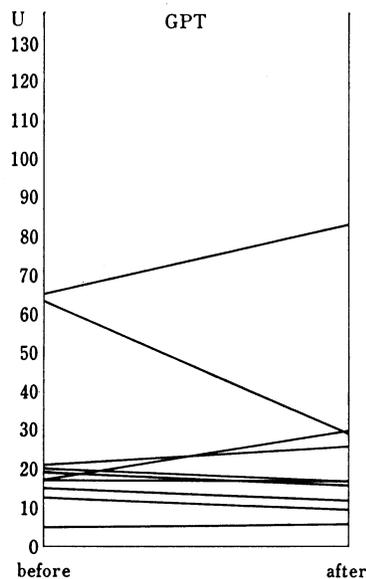
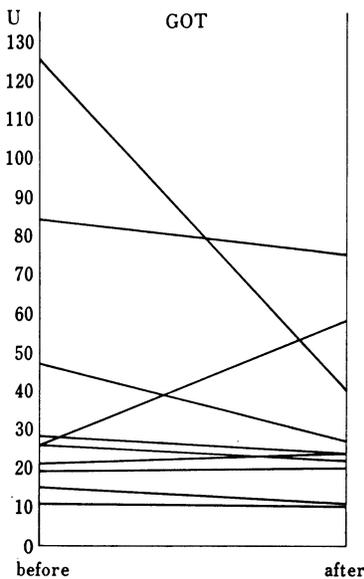


Fig. 7 Changes of GOT and GPT



の上昇のみられた症例があったが、又、一方 SGOT, S-GPT, の上昇時に Sisomicin の注射を開始して, GOT, GPT の低下した症例もみられた。急性腎盂炎, 膀胱炎, 気管支肺炎の全例に上昇をみた症例は 1 例もなかった。BUN に対して, 全例影響はみられなかった。

総 括

Sisomicin の新生児筋注後における血中濃度の Peak は30分～1時間に存在し, 約 2～3 mg/kg 1回の筋注で8時間まで測定可能な血中濃度が持続した, その消長は類似抗生剤 Gentamicin, Dibekacin, 筋注時の成績に類似していた^{6,7,8)}。尿中には活性の状態では排泄され, 8時間までに全例筋注量の50%以上が排泄された, この点も Gentamicin, Dibekacin の排泄状況に類似していた。急性尿路感染症の1例で分離された *E. coli* は KM, Ampicillin には耐性株であり *Pseudomonas*, *Proteus* 等に対して本剤は感性であった, 約 2～5.0 mg/kg/日の投与によりよく反応し, 臨床所見が好転した百日咳肺炎では *Staphylococcus aureus* が咽頭粘液培養上多数に証明された。又, 気管支肺炎に対しても本剤の筋注は有効であり, *Pseudomonas* を起炎菌とした膿胸に本剤の胸腔内注入は著効を示し, 1回 10 mg の注入で何らの刺激症状はみられなかった。本剤感性菌による膿胸に対しては本剤の胸腔内注入は使用する価値あるものであることを認めることが出来た。

文 献

1) WAITZ, J. A.; E. L. MOSS, C. G. DRUBE &

- M. L. WEINSTEIN: Comparative activity Sisomicin, gentamicin, kanamycin, and tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2, 431, 1972
- 2) CROWE, C. C. & E. SANDERS: Sisomicin: Evaluation *in vitro* and comparison with gentamicin and tobramycin, *Antimicrob. Agents Chemother.* 3, 24, 1973
- 3) HYAMS, P. J.; M. S. SIMBERKOFF & J. J. RAHAL: *In-vitro* bactericidal effectiveness of four aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3, 87, 1973
- 4) YOUNG, L. S. & W. L. HEWITT: Activity of five aminoglycoside antibiotics *in vitro* against gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 4, 617, 1973
- 5) RODRIGUEZ, V.; G. P. BODEY, M. VALDIVIESO & R. FIELD: Clinical pharmacology sisomicin. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 7, 38～41, 1975
- 6) 中沢 進, 岡 秀, 佐藤 肇, 張 南薫, 国井勝昭: 新広域抗生剤 Gentamicin の小児科領域における検討。 *Chemotherapy*; 15 (4), 350～355, July, 1967
- 7) 日本化学療法学会母子化学療法研究班: 新生児, 乳児期における Gentamicin 投与方法に関する検討。 *小児科臨床*: 23 (4), 559～589, 1970
- 8) 中沢 進, 佐藤 肇, 渡辺 修, 藤井尚道, 定岡啓三, 岡 秀, 近岡秀次郎: 邦製アミノ糖類抗生物質 DKB に関する小児科領域の検討, *Chemotherapy*; 22 (5), 848～852, July, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN,
A NEW AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS, IN PEDIATRIC INFECTIONS

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, NAOMICHI FUJII,
SEKIYA KOJIMA, KENJI NIINO and YUICHI HIRAMA
Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine,
Tokyo Ebara Municipal Hospital

HIDEJIRO CHIKAOKA
Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine, Takatsu Central Hospital
SHU OKA

Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine, Denenchofu Central Hospital
KEIZO SADAOKA
Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine, Showa Hospital

Our investigation of Sisomicin in pediatric infections resulted in the following:

- 1) After intramuscular injection, effective serum concentrations were reached. Urinary excretion and recovery were similar to those of Gentamicin and Dibekacin.
- 2) Acute urinary tract infections caused by *E. coli* and *Pseudomonas* responded well to intramuscular injections of 2.0 to 5.0 mg/kg/day.
- 3) Sisomicin proved effective for whooping-cough pneumonia and broncho-pneumonia in the a. m. dose-range.
- 4) Intra-thoracic administration for *Pseudomonas* empyema was effective.
- 5) *Pseudomonas* and *Klebsiella* infections in children responded well to therapy.
- 6) Infants receiving repeated intramuscular injections reacted with slight elevations of GOT, GPT. All patients had underlying diseases, it is therefore difficult to relate the changes to Sisomicin. Further studies are necessary for clarification.
- 7) Rises in BUN or other urinary findings were not observed, even in one patient, who received Sisomicin for 14 days.
- 8) Sisomicin in a daily dose of from 2.0 to 5.0 mg/kg is considered adequate and effective in pediatric infections.