

## 小児科領域における Sisomicin の基礎的、臨床的検討

西村忠史・小谷 泰・広松憲二・高島俊夫  
大阪医科大学小児科

近年グラム陰性桿菌感染症の増加に伴い臨床、治療面で多くの問題が生じている。とりわけ重症感染症では、宿主における基礎的疾患の有無によって難治性も一層顕著となっている。従ってグラム陰性桿菌による重症感染症に対してはその関心も高く、治療面において種々の角度から治療への努力がなされている。とくにアミノ配糖体系薬剤は日常グラム陰性桿菌感染症の選択薬剤として使用頻度は高い。

今度、米国シェリング社において放線菌類である *Micromonospora inyoensis* より産生される新しいアミノ配糖体系抗生剤である Sisomicin が開発された<sup>1)</sup>。本剤は化学構造式は Gentamicin C<sub>1a</sub> に極めて類似しており、抗菌スペクトルも Gentamicin (GM) と同様広範囲である。すなわち、*Serratia* を除く各種のグラム陰性桿菌や、ブドウ球菌に対して GM と同等もしくはそれ以上の殺菌的な抗菌作用を有している<sup>2,3)</sup>。さて吸収、排泄、代謝などについても、他のアミノ配糖体系薬剤と同様で、主な排泄臓器は腎臓である<sup>4)</sup>。

とくに腎毒性及び第八脳神経障害は、他のアミノ配糖体系薬剤と同様であるが、GM より軽度であるといわれる<sup>5,6)</sup>。

今回、著者らは小児細菌性感染症、とくに呼吸器感染症に対し本剤による治療を試み、あわせて2、3の基礎的検討を行なったのでその成績について述べる。

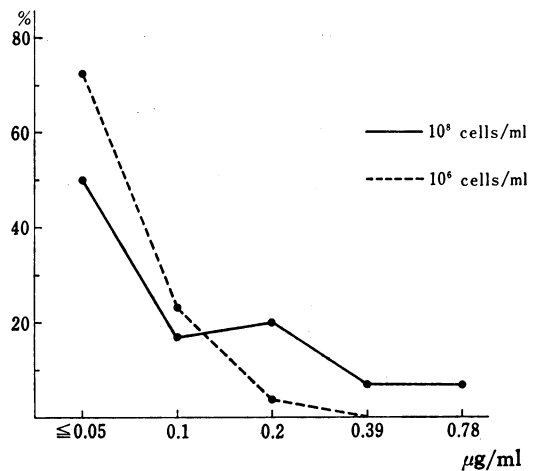
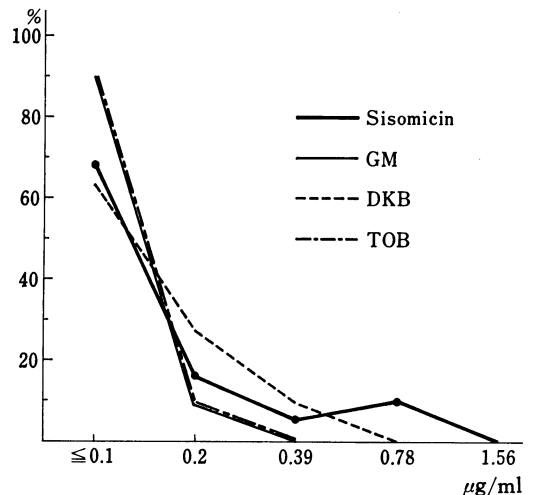
## I. 抗 菌 力

病巣由来ブドウ球菌、緑膿菌、肺炎桿菌、大腸菌の Sisomicin に対する感受性を日本化学療法学会標準法により、Heart infusion agar (pH 7.2) を用い、平板希釈法で測定した。なお接種菌量は18時間培養菌原液と100倍希釈菌液で、それぞれ GM, Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB) の感受性についても比較した。

## 1) ブドウ球菌の Sisomicin 感受性

菌原液接種 ( $10^8$  cells/ml) では30株中15株 (50%) が、100倍希釈菌液 ( $10^6$  cells/ml) では22株 (73.3%) が 0.05  $\mu$ g/ml ないしそれ以下の濃度で発育阻止され、100倍希釈菌液では全株 0.39  $\mu$ g/ml 以下で発育阻止され、菌量により1段階程度抗菌力はずよくなっている。

GM, DKB, TOB, 感受性と比較すると、0.1  $\mu$ g/ml な

Fig. 1 Susceptibility of *Staph. aureus* to SisomicinFig. 2 Comparison of susceptibility of *Staph. aureus* to Sisomicin, Tobramycin, Gentamicin and Dibekacin

いしそれ以下で発育阻止される株は、GM 90.9%, DKB 63.6%, TOB 90.9% で本剤は68.4%であり、GM, TOB にはやや劣るが、DKB と類似した感受性を示した。なお本剤では、0.39~0.78  $\mu$ g/ml に発育する株が15.8%にみられた。

2) 緑膿菌の Sisomicin 感受性

緑膿菌33株の菌原液接種での Sisomicin 感受性ピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  (18株54.5%), 100倍稀釈菌液では 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で (24株, 72.7%) で, 接種菌量により, 1段階の差がみられた。

なお GM の感受性ピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , DKB は 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , TOB では 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で, 本剤は DKB とほぼ同様の感受性分布を示した。そして Sisomicin の抗菌力は TOB より1段階程度劣り, GM よりは1段階優れていた。

Fig. 3 Susceptibility of *P. aeruginosa* to Sisomicin

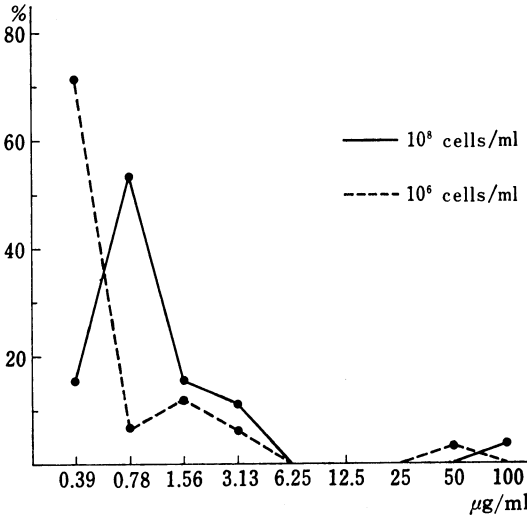
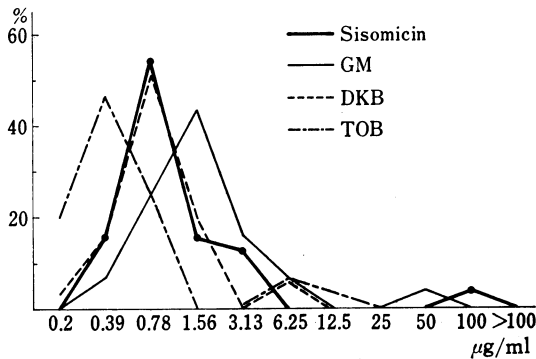


Fig. 4 Comparison of susceptibility of *P. aeruginosa* to Sisomicin, Tobramycin and Dibekacin



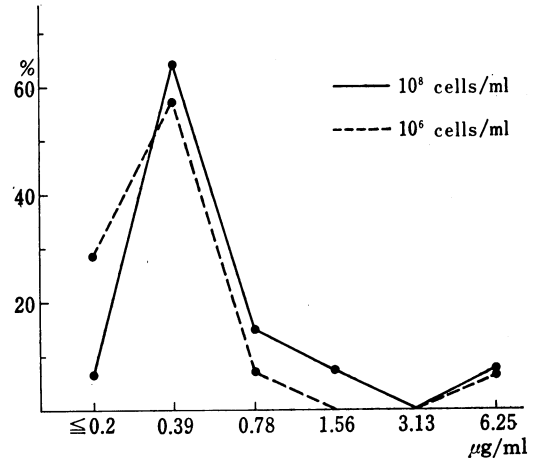
3) 肺炎桿菌, 及び大腸菌の Sisomicin 感受性

肺炎桿菌は14株, 大腸菌は16株について検討を行なった。肺炎桿菌では感受性ピークは菌原液, 100倍稀釈菌液とも 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にあり, それぞれ, 9株 (64.3%) 8株 (57.1%) であった。一方, 大腸菌においては感受

性ピークは菌原液, 100倍稀釈菌液とも2峰性で, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  と 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にあり, いずれも接種菌量により差は認められなかった。

GM, DKB, TOB と感受性分布を比較してみると, Fig. 5 Susceptibilities of *Klebsiella* and *E. coli* to Sisomicin

*Klebsiella pneumoniae*



*E. coli*

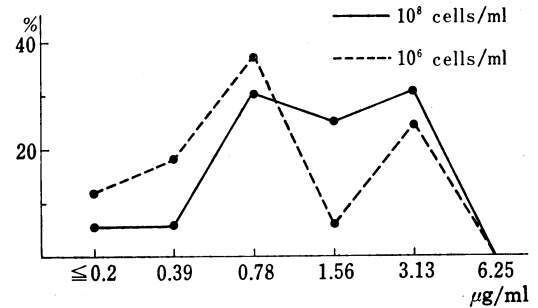


Fig. 6 Comparison of susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to Sisomicin, Tobramycin, Gentamicin and Dibekacin

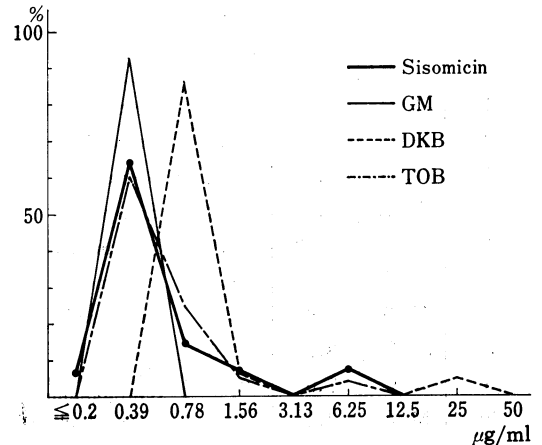
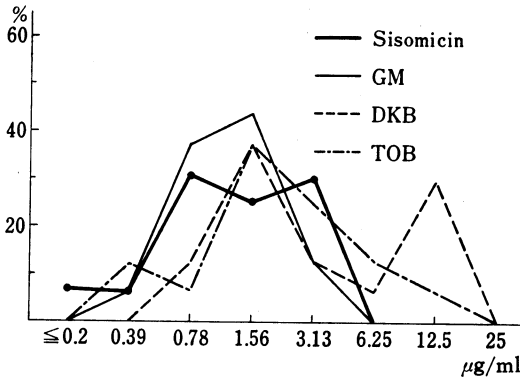


Fig. 7 Comparison of susceptibility of *E. coli* to Sisomicin, Tobramycin, Gentamicin and Dibekacin



Sisomicin は TOB と同様の分布を示した。しかし、GM では感受性ピークは本剤同様 0.39 µg/ml であったが、抗菌力は本剤、TOB よりやや優れている。しかし DKB では 0.78 µg/ml に感受性ピークがみられ、本剤の抗菌力は1段階優れていた。

大腸菌についても Sisomicin 感受性を GM, TOB, DKB と比較すると本剤の感受性分布は GM と類似したが、TOB には1段階、DKB には2~3段階抗菌力が優れている株がみられた。

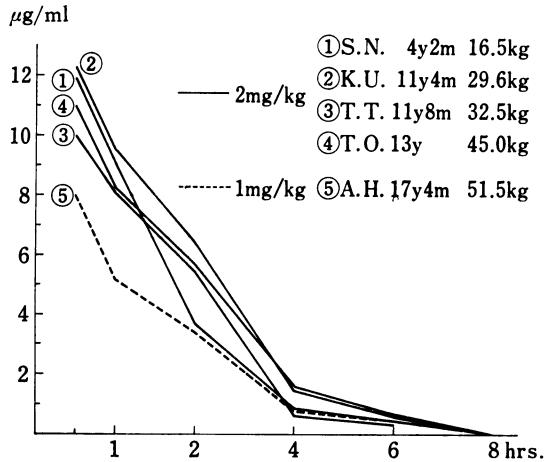
II. 血中濃度

Sisomicin の吸収は健康小児5例を対象にして検討した。すなわち Sisomicin 2 mg/kg 1回筋注4例、1 mg/kg 筋注1例で行なった。筋注後30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間に採血し、血中濃度を測定した。測定方法は *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とし、Disc 法で測定した。Standard には人血清希釈液を用いた。筋注後の濃度ピークは30分にあり、2.0 mg/kg 筋注

例では平均 11.2 µg/ml、1.0 mg/kg では 8.0 µg/ml であった。

半減期は2時間で、濃度は漸減し、6時間後では 2.0 mg/kg 筋注例平均 0.4 µg/ml、1.0 mg/kg 筋注例 0.4 µg/ml で、8時間後ではほとんど血中に認められなかった。

Fig. 8 Concentrations in serum of children after intramuscular administration of Sisomicin  
A single dose of 1-2 mg/kg of Sisomicin



III. 治療成績

小児細菌性感染症、すなわち気道感染症7例、腸管感染症、頸部リンパ節炎、尿路感染症夫々1例、計10例について本剤の治療を試みた。年齢は生後3ヶ月より7才の小児で、投与量は1日 8~100 mg (体重 kg 当り 1.2~3.8 mg)、2回に分割筋注した。投与期間は4~17日間であった。

効果判定には、臨床症状ならびにレ線所見の改善、菌

Table 1 Clinical results

No.	Patient	Age (yrs)	B. W. (kg)	Disease	Organism	Dose (mg/day)	Duration (days)	Effectiveness	Side effects
1	H. H.	.3	3.9	Bronchitis	<i>Strept. viridans</i>	8(2.1)	5	Good	—
2	H. H.	.3	3.9	Bronchitis	<i>Klebsiella</i>	8(2.1)	4	Good	—
3	Y. H.	.7	9.6	Bronchitis	<i>Neisseria</i>	20(2.1)	5	Good	—
4	T. I.	.9	10.0	Empyema	<i>Strept. faecalis</i>	20(2.0)	8	Good	—
5	E. Y.	1.10	9.5	Pneumonia	<i>Strept. pneumoniae</i>	20(2.1)	7	Good	—
6	K. I.	1.11	13.0	Pneumonia	<i>Strept. viridans</i>	15(1.2)	4	Good	—
7	Y. S.	2.0	10.0	Pneumonia	<i>Strept. viridans</i> <i>G. N. B.</i>	30(3.0)	10	Good	—
8	M. T.	3.0	13.0	Colitis	<i>E. coli</i>	30(2.3)	4	Good	—
9	K. C.	7.0	20.0	Cervical lymphadenitis	—	50(2.5)	17	Good	—
10	M. S.	7.0	26.0	UTI, Nephrosis	<i>Proteus, P. aerug. Citrobacter</i>	100(3.8)	5	Poor	—

陰性化, 検査所見を参考にして判定した。

治療効果は同一症例も含めて10例中9例有効, 1例無効であった。次に2, 3の症例について経過を述べる。

症例7 肺炎 2才, 女児

約10日前より発熱, 咳嗽が続き近医にて治療を受けていたが軽快せず来院した。胸部レ線撮影にて左中下肺野に肺炎像を認め, 肺炎の診断にて入院した。直ちに Sisomicin 1回 15 mg, 1日2回筋注を開始した。入院時の咽頭培養で *Strept. viridans* とグラム陰性桿菌が検出された。また血沈1時間値 128 mm, 白血球数 17900/mm<sup>3</sup>, CRP 6+であった。投与後5日目には咳嗽は持続するも, 解熱傾向がみられ, 白血球数 10200/mm<sup>3</sup>, CRP 3+, 胸部レ線像もやや改善を認めてた。投与後10日目に

は, 咳嗽も軽減し, 白血球数正常化, CRP 1+, 胸部レ線所見も正常となった。

症例9 頸部リンパ節炎, 7才, 男児

4日前より 39.0°C 前後の発熱が続き, 頸部リンパ節の発赤, 腫脹を訴え来院。頸部リンパ節炎の診断のもとに CER 1日 500 mg 2回静注4日間投与したが, 解熱傾向はみられなかった。しかもリンパ節の腫脹, 発赤も軽減せず, また白血球 23900/mm<sup>3</sup>, 血沈1時間値127, CRP 7+で改善の傾向はなかった。そこで5日目より Sisomicin 1日 25 mg, 2回の筋注に変更した。投与4日目には解熱傾向がみられ, 6日目には頸部リンパ節の腫脹も軽減した。投与11日目には, 白血球数 8300/mm<sup>3</sup>, CRP 1+と改善され, 投与17日間で中止した。

Fig. 9 Case 7 Y. S. Pneumonia 2 y. 10 kg, F

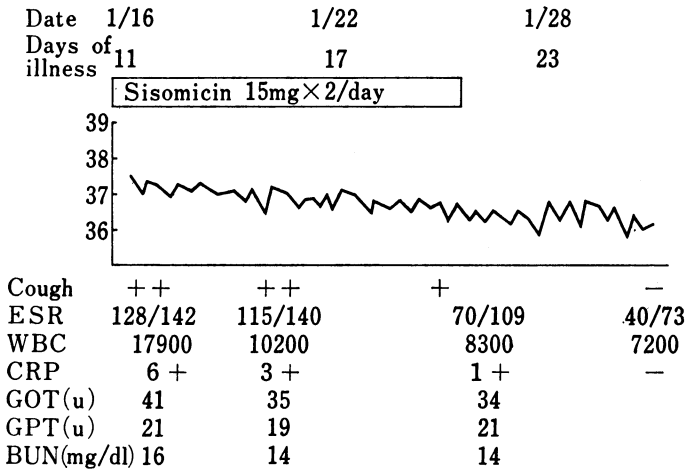


Fig. 10 Case 9 K. C. Cervical lymphadenitis 7 y. 20 kg, M

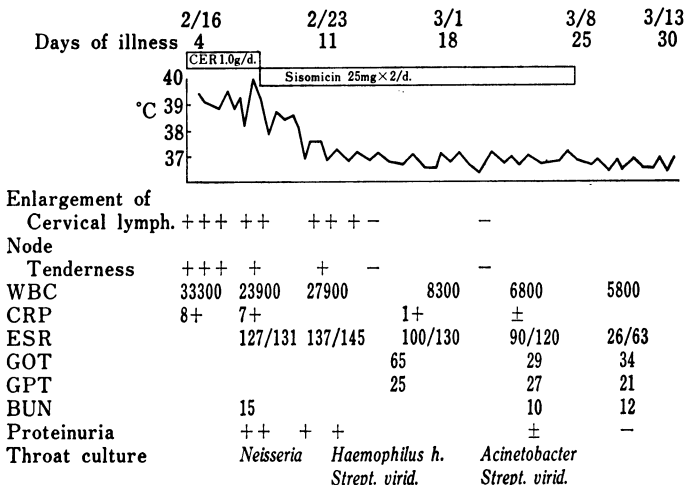
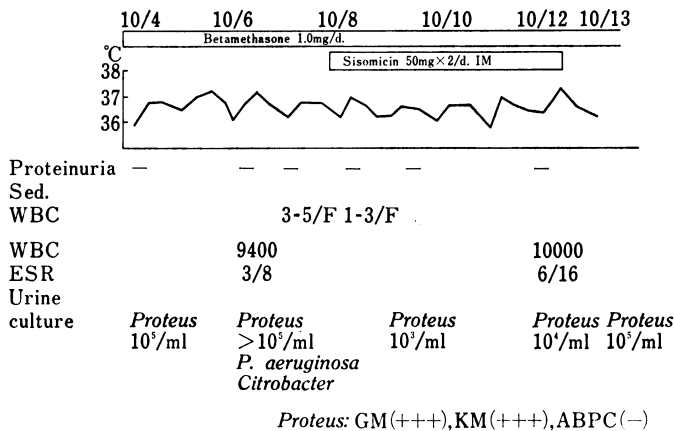


Fig. 11 Case 10 M. S. UTI, Nephrosis 7 y. 26 kg, M



症例10 尿路感染症，ネフローゼ，7才，男児  
本症例は，ネフローゼ患児で，ステロイドホルモン治療中である。本剤投与前は尿沈渣で白血球3-5/1視野で，尿中細菌数は *Proteus* が 10<sup>5</sup>/ml 乃至それ以上であった。そこで Sisomicin 1日 50 mg 2回の筋注 (4 mg/kg) を開始した。投与2日目には *Proteus* は 10<sup>3</sup>/ml と減少し，4日目には検出細菌は再び *Proteus* 10<sup>4</sup>/ml となったため，5日間の使用で中止した。なお，血沈，白血球等は正常範囲であり発熱も特にみられなかった。しかし中止翌日には，尿中細菌数は *Proteus* 10<sup>5</sup>/ml と増量している。

#### IV. 副作用

血液所見，尿所見，血清トランスアミナーゼ，BUN等投与前後において特に異常なく，臨床的にも特記すべきものは認められなかった。

#### V. 考察

近年グラム陰性桿菌感染症，とくにその重症感染症の治療において種々の基礎疾患の存在が本症の難治性の原因となっている。このような生体の条件下において化学療法により有効性を上げるため新しい薬剤の開発は勿論，治療上にも大量療法種々の工夫がなされている。とりわけアミノ配糖体系薬剤は，グラム陰性桿菌感染症の第1選択薬剤として，従来に比べると近年その層も厚くなっている。

さて今回検討された Sisomicin は，抗菌力の面では，ブドウ球菌に対しては DKB と同様であったが，GM，TOB にはやや劣った。緑膿菌に対しては，DKB と同程度の抗菌力を示したが，TOB よりはやや劣り，GM，よりは優れた抗菌力がみられた。一方肺炎桿菌に対する抗菌力は，GM，TOB と同程度で，DKB よりはやや劣れ，また大腸菌に対しては GM と類似した抗菌力を示した。

即ち菌種により若干の差はあるが，グラム陰性桿菌にはすぐれた抗菌力がみられた。

次に Sisomicin の吸収をみると 2.0 mg/kg 筋注群，1.0 mg/kg 筋注群とも投与後30分に血中濃度ピークがあり，それぞれ 11.2 μg/ml，8.0 μg/ml で，充分 MIC を上回る濃度上昇がみられたが，8時間後ではほとんど血中に証明されなかった。

また臨床検討は，気道感染症7例，腸管感染症，尿路感染症，頸部リンパ節炎各1例の10例に実施したが，9例に有効の結果をえた。体重 kg 当り 1.2 mg~3.8 mg の投与量で，90%の有効率がみられているが，本剤の如き筋注製剤にあっては小児における筋注の問題もあわせて投与量，投与方法に対してはさらに症例の集積と慎重さが要求される。

今回の検討においてとくにみるべき副作用はみられなかったが，腎並びに第8脳神経への影響はまぬがれるものではない。本剤の殺菌性が従来のアミノ配糖体系薬剤に比しすぐれ，且つ第8脳神経障害の少ない基礎的成績からも今後の検討の継続と効果への期待ができるが，その使用対象は重症の緑膿菌からグラム陰性桿菌感染症となろう。

#### VI. むすび

小児における Sisomicin の体内動態と臨床検討成績を述べ，併せて Sisomicin の抗菌力を他のアミノ配糖体系薬剤と比較しその特徴を明らかにした。

#### 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) KNOTHE H.: Antimicrobial Activity of Gentamicin, Sisomicin and Tobramycin. Infection Suppl. 4; 294, 1976
- 4) RODRIGEZ, V.; G. P. BODEY, M. VALDIVIESO & R. FELD: Clinical Pharmacology of Sisomicin. 7; 38, 1975
- 5) ROBBINS G, & D. TETTENBORN: Toxicity of Sisomicin in Animals. Infection Suppl. 4: 349, 1976
- 6) 新薬シンポジウム Sisomicin 抄録。第25回日本化学療法学会総会, 1977

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF SISOMICIN IN CHILDREN

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI  
KENJI HIROMATSU and TOSHIO TAKASHIMA  
Department of Pediatrics, Osaka Medical College

Laboratory tests and clinical trials were carried out with Sisomicin. Results are:

Sensitivity of 30 strains of *Staph. aureus*, 33 strains of *P. aeruginosa*, 14 strains of *Klebsiella* and 16 strains of *E. coli* was determined by plate dilution method.

Fifty percent of *Staph. aureus* were inhibited at a concentration of less than 0.05  $\mu\text{g/ml}$ .

MICs against *P. aeruginosa* and *Klebsiella* were 0.78  $\mu\text{g/ml}$  and 0.39  $\mu\text{g/ml}$  respectively.

Single intramuscular injections of 2.0 mg/kg b. w. were given to 4 children and of 1.0 mg/kg b. w. to one child. Maximum blood levels, 30 minutes after administration, reached 11.2  $\mu\text{g/ml}$  and 8.0  $\mu\text{g/ml}$  respectively.

Sisomicin was applied to 7 patients with respiratory tract infection, 1 patient each with intestinal tract infection, urinary tract infection and cervical lymphadenitis.

Therapy was effective in 9 out of 10 cases.

No side effects were observed or reported.