

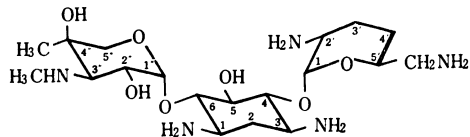
外科領域における Sisomicin の基礎的、臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫・西 秀樹・鈴木一也・鈴木芳太郎
土井孝司・恵美奈実・高岡哲郎・石川 周
名古屋市立大学第一外科

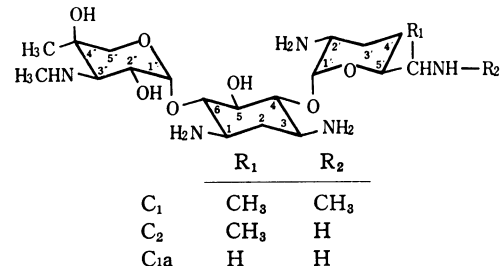
Sisomicin は、米国シエリング社で開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質で、*Micromonospora inyoensis* より産生されたものである。本物質は単一成分からなり、化学構造式は Gentamicin C_{1a} に極めて類似^{1,2,3)}している (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structures of Sisomicin and Gentamicin

Sisomicin



GM



本物質はこれまでのアミノ配糖体系抗生物質と同様に広範囲抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である。

毒性は Gentamicin (GM) とほぼ同程度であり、動物実験で催奇形性作用も認められていない⁴⁾。

今回、我々は本剤の提供を受けたので、若干の基礎的検討を行なうと共に、外科的感染症に使用したので、その成績を以下に報告する。

I. 抗 菌 力

病巣から分離された緑膿菌54株について、Sisomicin, GM に対する感受性を日本化学療法学会標準法 (pH 7.4, Heart infusion 培地使用, 接種菌量 10⁸個/ml, 10⁶個/ml) に準じ、最小発育阻止濃度 (MIC) をもって測定した。

緑膿菌54株の感受性分布は、Table 1, Fig. 2, 3 に示した。Sisomicin では、10⁶個/ml, 10⁸個/ml 接種とも54株について行ない、GM では 10⁶個/ml 接種は54株、10⁸個/ml 接種は27株について行なった。

10⁶個/ml 接種では、MIC のピークは Sisomicin 0.4 μg/ml, GM 1.6 μg/ml であり、10⁸個/ml 接種では、Sisomicin 0.8 μg/ml, GM 1.6 μg/ml であった。10⁶個/ml 接種で2段階、10⁸個/ml 接種で1段階、Sisomicin の方が GM より優れていた。

GM との感受性相関をみると、Fig. 4, 5 に示す通り、10⁶個/ml, 10⁸個/ml 接種とも Sisomicin の方が GM より1~2段階優れていた。

II. 吸 収・排 泄

Sisomicin の体液中濃度は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法、または、薄層 cup 法により、その生物学的力価を測定した。pH 7.4 の Heart infusion 培地を使用し、予備拡散2時間、37°C・18時間培養後に判定を行なった。

尚、血中濃度、髄液中濃度の測定には、pH 8.0 の

Table 1 *In vitro* activity of Sisomicin and GM against *Ps. aeruginosa*

Drugs	Inoculum size	No. of strains	MIC (μg/ml)												
			0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100	
Sisomicin	10 ⁸	54			14	19	13	1	1	1	1	1	1	2	
	10 ⁶	54		2	31	11	3	1		2	1	1	2		
GM	10 ⁸	27				4	12	5	2	1	1		2		
	10 ⁶	54		1		15	25	5	2	1	1	2	2		

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Ps. aeruginosa* 10⁸/ml (54 strains)

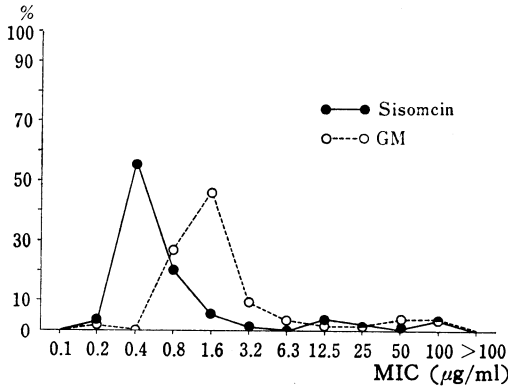


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Ps. aeruginosa* 10⁸/ml

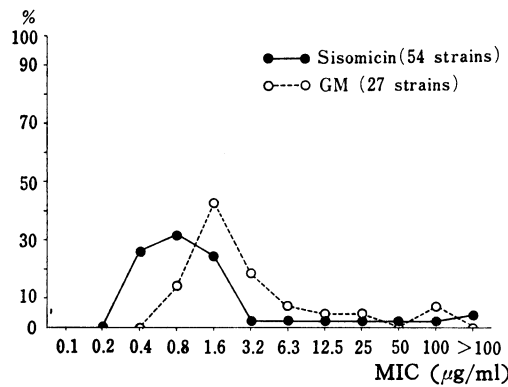


Fig. 4 Cross sensitivity *Ps. aeruginosa* 10⁸/ml (54 strains)

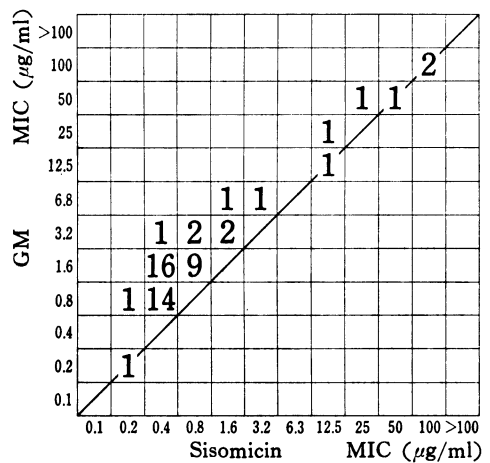
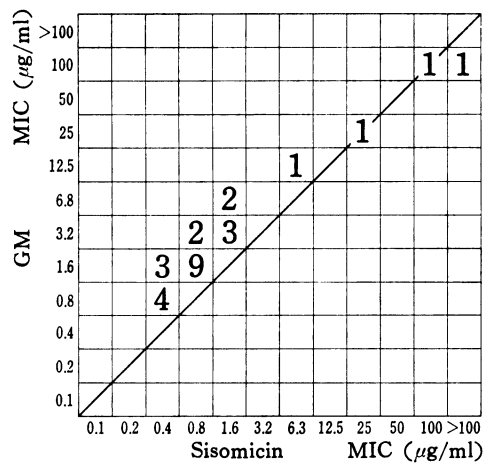


Fig. 5 Cross sensitivity *Ps. aeruginosa* 10⁸/ml (27 strains)



phosphate buffer を、胆汁中濃度の測定には、pH 8.6 の正常家兎の胆汁を希釈液として用いた。

1. 家兎胆汁中移行 (Table 2)

家兎3羽を用いて、Sisomicin 20 mg/kg 1回筋注後の血中濃度と胆汁中濃度を測定した。

血中濃度のピークは、筋注30分後に認められ、血中濃度の平均値は、筋注30分後 50.2 μg/ml、1時間後 49.8 μg/ml、2時間後 35.0 μg/ml、3時間後 23.9 μg/ml、4時間後 17.0 μg/ml、6時間後 11.6 μg/ml であった。

一方、胆汁中濃度の平均値は、0~1時間 1.4 μg/ml、1~2時間 2.4 μg/ml、2~3時間 1.6 μg/ml、3~4時間 1.4 μg/ml、4~6時間 1.7 μg/ml であった。

筋注後6時間までの胆汁中総回収率は、0.07%であり、胆汁移行は他のアミノ配糖体系抗生物質と比べて大差ないと考えられる。

2. 家兎髄液中移行 (Table 3)

家兎を用いて、Sisomicin 及び GM 10 mg/kg 1回筋注後の血中濃度と髄液中濃度を測定した。Sisomicin

Table 2 Serum levels and biliary excretion of Sisomicin in rabbits (20 mg/kg, i. m.) n=3

Hours	1/2	1	2	3	4	6
Serum (μg/ml)	50.2	49.8	35.0	23.9	17.0	11.6

Paper disc method, *B. subtilis* ATCC 6633
Standard pH 8.0 Phosphate buffer

n=3

Hours	0~1	1~2	2~3	3~4	4~6	0~6
Bile (μg/ml)	1.4	2.4	1.6	1.4	1.7	
Amount (μg)	5.7	9.0	5.4	3.1	4.9	28.2 μg 0.07%

Standard Bile (pH 8.6)

Table 3 Serum and C. S. F. levels of Sisomicin in rabbits (10 mg/kg, i. m.)

Drugs	Hours	1/2	1	2	4
	Sisomicin	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	27.7	19.3	13.0
	C. S. F. ($\mu\text{g/ml}$)	0	0	0.1	0.2
	n	3	3	3	3
GM	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	28.3	34.2	25.1	9.0
	C. S. F. ($\mu\text{g/ml}$)	0.1	0.1	0.5	0.1
	n	10	9	10	10

Cup plate method, pH 8.0, *B. subtilis* ATCC 6633

の血中濃度、髄液中濃度の値は、すべて3羽の平均であり、GM では1時間値が9羽の平均である以外、すべて10羽の平均である。

GM の血中濃度のピークは、筋注1時間後に認められ、その平均値は、筋注30分後 28.3 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 34.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 25.1 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 9.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

その時の GM の髄液中濃度の平均値は、筋注30分後 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

一方、Sisomicin では、血中濃度のピークは、筋注30分後に認められ、その平均値は、筋注30分後 27.7 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 19.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 13.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 6.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。

その時の Sisomicin の髄液中濃度の平均値は、筋注30分後、1時間後とも 0 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、とほとんど trace であったが、GM と比較してそれほど大差がないと考えられる。

III. 臨床成績

各種の外科的感染症14例に本剤を使用した (Table 4)。

対象疾患の内訳は、肛門周囲膿瘍2例、術後回盲部膿瘍1例、術後横隔膜下膿瘍1例、術後腹膜炎1例、術後創感染症2例、化膿性髄膜炎1例、腰麻後髄膜炎の疑い1例、熱傷後感染症1例、続発性肺炎1例、尿路感染症2例および外胆汁瘻造設後感染予防の1例であった。

患者の年齢は、5才から76才までの広範囲にわたり、性別は男10例、女4例であった。

本剤の投与方法は、すべて筋注であり、1日2回投与が4例、1日3回投与が10例であった。投与量は、1日

75 mg が1例、100 mg が3例、150 mg が10例であった。投与期間は、3~17日間にわたったが、5~11日間の投与症例が多かった。

効果判定基準は、〔1〕著効とは、3日以内に主要症状の大部分が消失したもの、〔2〕有効とは、5日以内に主要症状の1つ以上が消失したもの、〔3〕やや有効とは、5日以内に主要症状の1つ以上が緩解したもの、〔4〕無効とは、6日以後症状不変もしくは悪化したもの、〔5〕不明とは、感染予防に本剤を使用したものとか、他剤を併用したものとした。

14例での臨床効果は、著効4例、有効6例、やや有効2例、不明2例であり、有効率は83.3%であった。

細菌の検索を施行し得たものは、14例中11例であり、それぞれの分離菌を菌種別にみると、*E. coli* 4株、*Klebsiella* 5株、*Enterobacter cloacae*、*Serratia*、*Citrobacter*、*H. parainfluenzae*、*Enterococcus*、*Staph. epidermidis* がそれぞれ1株ずつであった。

これらの菌の各種抗生物質に対する感受性を3濃度ディスク法 (栄研) にて測定した。GM に対する感受性は、*Serratia* が (-)、*Citrobacter* が (+) であった以外は、すべて (++) であった。

やや有効と判定した2例のうち、1例は食道癌の肺転移に感染を合併した症例であり、他の1例は直腸癌再発による尿管への浸潤を来し、水腎症を合併した腎盂腎炎の症例であった。細菌学的には2例とも不変であったが、臨床的には改善をみた。

また効果不明と判定した2例の内1例は、肝内結石症に外胆汁瘻造設を行なった症例で、その時の胆汁中より *Klebsiella* が検出されたので、感染予防の為に本剤を使用した。外胆汁瘻造設後、発熱もなく経過は良好であり、感染予防としての効果は十分に認められた。

次に症例を示す。

症例3 イレウス術後創感染、54才、男、48.5 kg (Fig. 6)

直腸腫瘍根治術後9ヶ月目にイレウスとなり、回腸上行結腸吻合術を施行した。感染予防として CET 4g/day、CLDM 600 mg/day が投与されたが、術後4日目より発熱、7日目に創部に発赤腫脹を来した。切開を施行すると共に Sisomicin 150 mg を1日2回に分け5日間筋注した。投与後5日目、体温も正常化し、創よりの排膿も認められなくなった。創部膿より *E. coli* が検出され、この菌の感受性は、GM (++)、KM (-)、CER (++) であった。これは臨床的にも細菌学的にも効果が証明された症例であった。

副作用については、本剤投与前後の血液学検査、肝・腎機能検査を行なって検討した (Table 5)。アミノ配糖

Table 4 Clinical results with Sisomicin

Case No.	Sex Age	Disease	Complicating infection	Organism detected	Sensitivity (Disc method)				Sisomicin (i. m.)			Side effect	Remarks	
					GM	KM	ABPC	CBPC	CER	Single dose (mg)	Daily dose (mg)			Duration (days)
1	M 76	Intrahepatic stone	Prophylaxis of postoperative infection	<i>Klebsiella</i>	#	#	+	-	#	50	100	3	Unknown	None
2	M 70	Subarachnoidal hemorrhage	Meningitis after spinal anesthesia?	?						50	150	5	Unknown	None
3	M 54	Ileus (Cancer of rectum)	Wound infection	<i>E. coli</i>	#	-	-	-	#	75	150	5	Good	None
4	M 70	Cancer of rectum	Wound infection	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	# #	# #	+	-	# #	50	150	8	Good	None
5	F 27	Duodenal leiomyoma	Subphrenic abscess	<i>Ent. cloacae</i>	#	#	-	-	-	50	150	7	Good	None
6	M 5	Burn	Burn wound infection	?						25 (1.7)	75 (5.0)	6	Good	None
7	M 50	Cancer of esophagus	Pneumonia	<i>H. parainfluenzae</i>	#	#	-	#	-	50 50	100 150	3 8	Fair	None
8	M 33	Cancer of rectum	Cystitis after colostomy	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i>	# +	-	+	-	# -	50	100	7	Excellent	None
9	F 32	Hydronephrosis (Cancer of rectum)	Pyelonephritis	<i>Serratia</i>	-	-	-	-	-	50	100	17	Fair	None
10	M 68	Cancer of ileocecum	Ileocecal abscess	?						50	150	8	Excellent	None
11	M 66	Periproctal abscess		<i>E. coli</i>	#	#	-	-	#	50	150	5	Good	None
12	M 46	Periproctal abscess		<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	# #	#	+	#	# #	50	150	5	Good	None
13	F 27	Cerebral laceration	Meningitis	<i>Staph. epid.</i>	#	#	+	+	#	50	150	9	Excellent	None
14	F 61	Cancer of colon	Peritonitis	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i>	# #	-	-	#	- #	50	150	13	Excellent	None

Concomitant treatment : CEZ 2 g/day

B. W. : 15 kg

Incision

Incision

ALP ↑

Fig. 6 Case 3 M, 54 Wound infection after operation of ileus (Cancer of rectum)

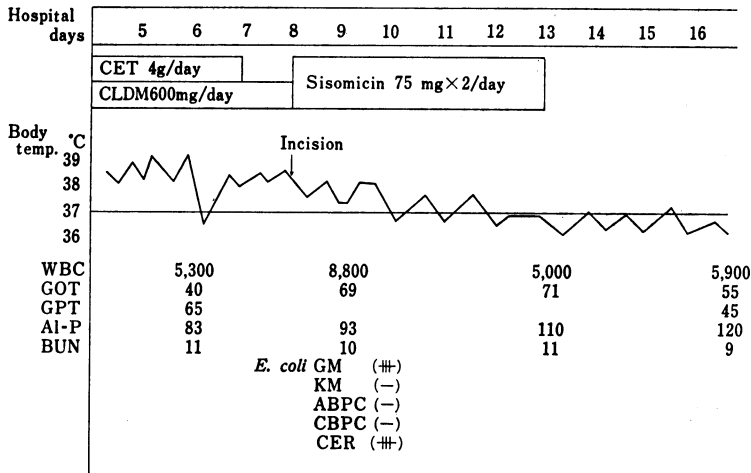


Table 5 Laboratory findings before and after administration of Sisomicin

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)		BUN (mg/dl)		AL-P (K. A. U.)		GOT (K. U.)		GPT (K. U.)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
2	396	395	14.7	14.9	100	87			72 *	74 *	49	35	72	74
3	280	317	7.8	8.7	88	50	10	11	93 *	110 *	69	71		
4	303	361	10.5	12.3	52	78	11	15	11.4	3.5	70	26	34	31
5	274	383	8.1	11.0	141	91	8	9	142 *	368 *	83	82		
7	365	353	11.2	10.5	76	132	9	9	86 *	10.5	24	75	16	91
8	366	347	10.6	10.1	63	39			3.9	3.8	42	35	17	
9	419	260	8.7	8.9	90	73	44	33	82 *	138 *	13	30	1	40
10	359	375	11.4	11.1	77	86	15	10	8.7	7.6	23	14	25	20
11	356	389	12.9	13.7	185	85	15		5.2	6.8	21	27	14	21
12	501	542	17	17.8	117	51	15	10	8.1	8.5	24	14	21	21
13	407	422	14.5	15.4	106	59	10	15	5.6	12.3	83	84	133	153
14	327	339	11.9	10.8	66	69	10	10	3.2	7.4	14	17	6	11

b: before administration a: after administration *: mU

体系抗生物質の副作用として重要な腎機能障害は、認められなかったが、本剤投与後に肝機能検査値の異常が次の3例に認められた。症例7では、GOT, GPT 症例9では、GPT, Al-P, 症例13では、Al-P の上昇が認められた。

症例7, 症例9は2例とも末期癌患者で、すでに肝転移があり、全身状態も悪化しており、原因は他にあると考えられる。

症例13は、本剤投与前から GOT, GPT がそれぞれ 83, 133 (K. U.) と高値を示していたが、Al-P は 5.6 (K. A. U.) と正常範囲内にあった。本剤9日間投与後、GOT 84, GPT 153, Al-P 12.3 と Al-P も高値を示し

たが、その後1週で4.1と正常値に回復し、GOT, GPT もそれぞれ26, 44と回復した。本症例は、前治療として SBPC 5g/day, CEZ 4g/day の併用が行なわれていたので、本剤との因果関係は不明であるが、一応影響があったと考えた。

その他の症例においては、血液学検査、肝・腎機能検査とも何ら特記すべき変動は認められなかった。

IV. 結 語

外科病巣分離菌に対する Sisomicin の抗菌力を GM と比較した。緑膿菌に対する抗菌力は、GM と同様か1~2段階優れていた。

家兎を用いて、Sisomicin の胆汁移行と髄液中移行を

検討した。本剤 20 mg/kg 筋注後の胆汁中総回収率は、6 時間までで 0.07% であった。また、本剤 10 mg/kg 筋注後の髄液中濃度を GM と比較したが、両剤ともほとんど trace で大差はなかった。

臨床的には、本剤 75~150 mg を 14 例に使用し、著効 4 例、有効 6 例、やや有効 2 例、不明 2 例の結果が得られ、有効率は 83.3% であった。

本剤との因果関係は不明であるが、1 例に Al-P の上昇を認めたほかには、本剤の副作用と考えられるものは認められなかった。

文 献

- 1) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム「Sisomicin」。昭和52年6月9日(岐阜)
- 2) WEINSTEIN, M. J., et al.: Antibiotic 6640, A New Micromonospora-Produced Aminoglycoside Antibiotic. *J. Antibiotics*, 23 (11): 51~54, 1970
- 3) REIMANN, H., et al.: Sisomicin: Stereochemistry and Attachment of the Unsaturated Sugar Moiety. *J. Chem. Soc.*, 26 (7): 924~925, 1971
- 4) ROBBINS, G. & D. TETTENBORN: Toxicity of Sisomicin in Animals. *Infection*, Suppl. 4: 349~354, 1976

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN IN SURGERY

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, HIDEKI NISHI,
KAZUYA SUZUKI, YOSHITARO SUZUKI, TAKASHI DOI, MINORU EMINA,
TETSURO TAKAOKA and SYU ISHIKAWA

First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine
(Director: Prof. KIYOHITO SHIBATA)

Experimental studies and subsequent clinical trials were done with a new aminoglycoside, Sisomicin, in surgery and the following results were obtained:

1. Antibacterial activity of Sisomicin, against *Ps. aeruginosa* isolated from surgical material, was equal or superior to that of GM.

2. After intramuscular injection of 20 mg/kg Sisomicin to rabbits (n=3), average peak blood level of 50.2 µg/ml was obtained after 30 minutes.

Concentrations in bile measured at the same time, and biliary recovery was 0.07% within 6 hours after administration. After intramuscular administration of 10 mg/kg of each Sisomicin and GM to rabbits only traces of both drugs were found in CSF.

3. Sisomicin, in a daily dose of from 75 to 150 mg intramuscularly administered, to 14 patients with surgical infections, resulted in "excellent" clinical response in 4, "good" in 6, "fair" in 2 patients.

Two patients could not be conclusively evaluated.

Overall efficacy rate: 83.3%.

4. A transient increase of Al-P was observed in one patient, but a relation with Sisomicin therapy could not be concluded. No remarkable side effects or adverse drug reactions were observed.