

外科領域における Sisomicin の臨床試用成績

藤本幹夫・森本 健・上田隆美・平尾 智・酒井克治・白羽弥右衛門

大阪市立大学医学部外科学第二教室

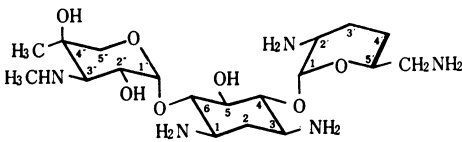
政田明德

城東中央病院外科

Sisomicin^{1,6,9)} は放線菌類のひとつである *Micromonospora inyoensis* から産出された新しいアミノ配糖体系抗生剤で、その化学構造は Gentamicin C_{1a} に極めて類似している (Fig.1)。本剤は広範囲の抗菌スペクトラムを有し、各種のグラム陰性桿菌や黄ブ菌に対して Gentamicin と同等もしくはそれ以上の殺菌的作用を示す。また、本剤は従来のアミノ配糖体系抗生剤と同様な腎毒性、第8脳神経障害を示すが、Gentamicin に比べてその程度は軽いといわれている。われわれは、昭和50年7月以降本剤を外科領域における感染症に試用したので、その結果をここに報告する。

Fig. 1 Chemical structure

Sisomicin



I. 臨床試用成績

本剤が試用された外科的感染症は18例で、そのうちわけは腹膜炎3例、尿路感染症5例、胆道感染症4例、術後創感染4例、腹壁膿瘍1例、術後膿胸1例である。対象患者の年齢は33~70才で、このうち60才以上が7例を占め、男女比は2:1と男性が多かった。本剤の1日投与量を50~150mgとし、1~3分割して筋肉内に投与したが、ほとんどの症例の1日量を100mgとしたので、これを1日2回にわけた。投与期間は最短5日間、最長18日間で、総投与量は250~2,250mgとなった。

臨床効果の判定は、Table 1 の判定基準に従った。その結果、著効1例、有効5例、やゝ有効7例、無効5例となり、やゝ有効以上を含めると、18例中13例が有効と判定され、有効率は72.2%となった (Table 2)。

疾患別に臨床効果をみると、腹膜炎3例中2例、尿路感染症5例中3例、胆道感染症4例中3例、創感染4例中3例がそれぞれ有効であった。無効例のなかには癌な

Table 1 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infections in the field of surgery

Excellent:	The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment.
Good	: More than half of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.
Fair	: Any one of the symptoms and signs disappears within 7 days after onset of the treatment.
Poor	: Either none of the symptoms and signs disappears or their aggravation is observed after 7 days.

どの重篤な基礎疾患をもったものや、難治性の瘻孔のあったもの、尿路カテーテルを留置された慢性尿路感染症例が多かった。また、ほとんどの症例は本剤投与前すでに他剤で治療をうけていたものである (Table 3)。

病巣分離菌別に臨床効果をみると、大腸菌感染10例中8例、緑膿菌感染9例中5例、肺炎桿菌感染3例中2例、変形菌感染3例中2例、その他セラチア、腸球菌の各1例に有効であった (Table 4)。つぎに、有効であった化膿性胆管炎2例について略述する。

症例9, 47才, 男。閉塞性黄疸と発熱を主訴として当科に入院。化膿性胆管炎の診断のもとに、昭和51年11月13日 PTC ドレナージを施行。一旦解熱したが、再び38°C 台の発熱が持続するようになった。血液培養では菌陰性。胆汁中から緑膿菌が検出されたので、Sulbenicillin 1日量7gを12日間投与したが、効果はみられなかった。そこで本剤1日100mgの投与を開始したところ、7日目には平熱となった。しかし、胆汁中の緑膿菌は消失しなかった。本例は Sisomicin を14日間投与されたが、とくに副作用と思われるものを示さなかった。なお、本例は2カ月後に癌性悪液質で死亡した (Fig. 2)。

症例10, 51才, 男。胆嚢癌再発。昭和50年12月頃から黄疸が出現し、漸時増強して来たので、昭和51年1月に

Table 2 Clinical effects of Sisomicin on infections in the field of surgery

Case	Age	Sex	Disease	Organisms isolated	Sensitivity (Disc)			Dosage schedule		Clinical course	Side effect	Evaluation	
					GM	KM	SBPC	Daily dose (mg)	Total dose (day)				
1. H. S.	35	M	Peritonitis (Perforative sigmoid cancer)	<i>Prot. vul.</i> <i>E. coli</i>	## ##	- +	## ##	100	10	1,000	Sigmoidectomy and drainage. On 6th day, fever broken and purulent discharge decreased.	None	Fair
2. S. K.	65	F	Peritonitis (Leakage of anastomosis after subtotal gastrectomy for gastric cancer)	<i>Pseudomonas Serratia</i>	- ##	- +	- -	150	15	2,250	<i>Pseudomonas</i> only disappeared, but fever and purulent discharge persisted.	None	Fair
3. A. U.	47	M	Peritonitis (Leakage of anastomosis after total gastrectomy for gastric cancer)	<i>Pseudomonas Klebsiella</i>	- ##	- ##	- -	100	14	1,400	Fever and purulent discharge persisted.	Raised GOT, GPT, BUN values GOT 26→48 GPT 20→46 BUN 18→28	Poor
4. M. Y.	68	F	Urinary tract infection (Bedsore)	<i>E. coli</i>	##	-	+	100	5	500	On 3rd day, fever subsided, and urinary tract symptoms and pyuria disappeared.	None	Excellent
5. S. O.	67	M	Urinary tract infection (Bedsore)	<i>E. coli</i> <i>Prot. vul.</i>	## ##	- -	## -	100	14	1,400	On 7th day, <i>E. coli</i> disappeared, but pyuria and slight fever persisted. (urinary catheterisation retained)	GOT 30→42 GPT 22→73	Fair
6. T. A.	61	M	Urinary tract infection (after rectal amputation)	<i>E. coli</i> <i>Prot. mir.</i>	- ##	- ##	## -	100	10	1,000	Fever and organisms persisted. (urinary catheterisation retained)	GOT 39→61	Poor
7. S. M.	68	M	Urinary tract infection (multiple anal fistulas)	<i>Pseudomonas</i>	-	-	-	100	9	900	Organisms not disappeared. (urinary catheterisation retained)	None	Poor
8. Y. T.	44	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	##	+	##	50	5	250	On 3rd day, symptoms subsided and on 5th day, organisms disappeared.	None	Good

9. M. I.	47	M	Purulent cholangitis (Common bile duct cancer)	<i>Pseudomonas</i>	#	-	-	100	14	1,400	On 7th day, fever broken, but <i>Pseudomonas</i> not disappeared.	None	Fair
10. E. S.	51	M	Purulent cholangitis (Gallbladder cancer)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	# #	# #	# -	100	18	1,800	On 5th day, fever broken, and organisms disappeared.	None	Good
11. K. T.	56	M	Postoperative cholangitis (Common bile duct cancer)	<i>Pseudomonas</i>	+	-	-	100	10	1,000	Fever and organisms persisted during sisomicin therapy.	None	Poor
12. S. U.	70	F	Postoperative cholangitis (Common bile duct stone)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	# #	# -	-	100	7	700	On 7th day, fever broken and <i>E. coli</i> disappeared.	None	Fair
13. H. M.	53	M	Wound infection after rectal amputation	<i>E. coli</i> <i>Enterococ.</i>	# #	-	#	100	10	1,000	On 7th day, organisms completely disappeared.	None	Fair
14. H. S.	46	F	Wound infection after rectal amputation	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>	# #	-	+ -	100	9	900	Purulent discharge and organisms persisted.	None	Poor
15. T. N.	51	F	Wound infection after rectal amputation	<i>Pseudomonas</i>	+	-	-	100	11	1,100	On 7th day, organisms disappeared.	None	Fair
16. Y. T.	43	M	Wound infection after skin transplantation on left leg	<i>Pseudomonas</i>	#	+	-	100	7	700	Debridement performed. On 5th day, purulent discharge disappeared.	None	Good
17. H. N.	33	M	Abdominal wall abscess after appendectomy	<i>E. coli</i>	+	+	-	100	7	700	Incision and drainage performed. On 5th day, purulent discharge disappeared.	None	Good
18. H. K.	65	M	Pyothorax (Lung cancer)	<i>Pseudomonas</i>	-	-	-	100	10	1,000	Drainage performed. On 5th day, fever subsided and purulent discharge decreased.	None	Good

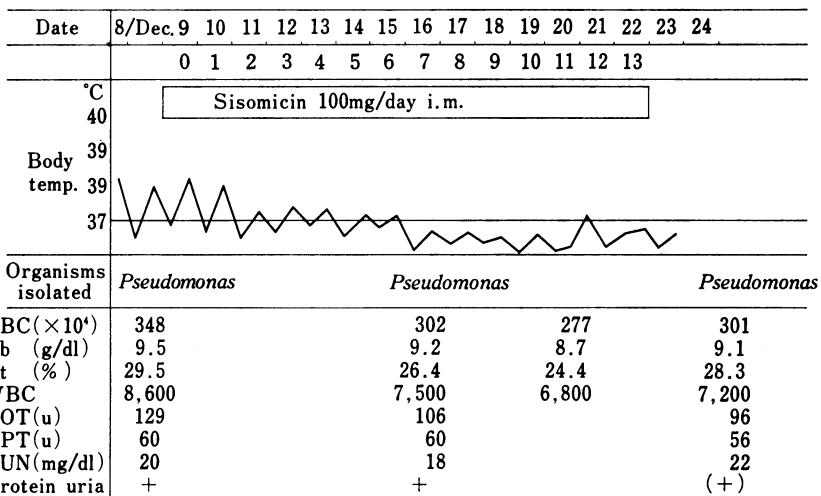
Table 3 Classification of responses on clinical cases with infections in the field of surgery

Inflammatory diseases	No. of cases	Responses			
		Excel- lent	Good	Fair	Poor
Peritonitis	3			2	1
Urinary tract infection	5	1	1	1	2
Biliary tract infection	4		1	2	1
Wound infection	4		1	2	1
Abscess	1		1		
Pyothorax	1		1		
Total	18	1	5 (72.2%)	7	5

Table 4 Therapeutic responses classified according to bacterial species isolated from lesions

Organisms isolated	No. of cases	Responses				Rate of effective- ness (%)
		Excel- lent	Good	Fair	Poor	
<i>E. coli</i>	10	1	3	4	2	8/10 (80)
<i>Pseudo- monas</i>	9		2	3	4	5/9 (55.6)
<i>Klebsiella</i>	3		1	1	1	2/3 (66.7)
<i>Proteus</i>	3			2	1	2/3 (66.7)
<i>Serratia</i>	1			1		1/1
<i>Enterococcus</i>	1			1		1/1

Fig. 2 Case 9, M. I. 47 y. o, Male with purulent cholangitis (common bile duct cancer)



PTC ドレナージを施行。全身状態の改善をまって、同年5月17日内瘻術を試みた。ところが、術後から発熱が持続するようになり、6月末には40°Cの高熱が出現し、悪寒戦慄、白血球増多もあり、化膿性胆管炎と診断された。血液培養では菌陰性。胆汁中から肺炎桿菌と大腸菌が検出され、これに対して Sulbenicillin 1日12gを投与したが、効果がみられなかった。そこで本剤1日100mgの投与を開始したところ、5日目にはほぼ平熱となり、同日の胆汁中からは大腸菌が消失していた。その後も微熱がみられたので、本剤を18日間にわたって投与したが、これによる副作用はみられなかった (Fig. 3)。

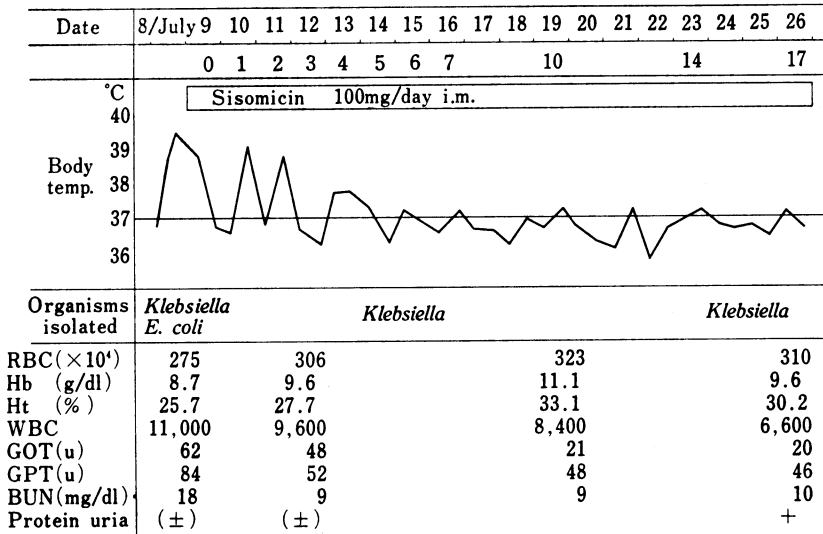
II. 副作用

本剤投与前後には患者の血液、肝・腎機能、尿などの一般検査のほか、第8脳神経障害の有無についても十分注意した。本剤投与後 GOT 値、GPT 値が上昇したものが3例、BUN 値の上昇したものが1例あった (症例3, 5, 6)。しかし、症例3と6では術中に輸血が行われており、血清肝炎も否定出来ない。症例3では BUN 値が軽度上昇したが、本剤投与をつづけたにもかかわらず、その後正常範囲に復帰していた。第8脳神経の障害と思われるものは1例も経験されなかった。

III. 考案

半合成ペニシリン剤やセファロスポリン系抗生剤が広

Fig. 3 Case 10, E. S. 51 y. o. Male with purulent cholangitis
(relapsing gallbladder cancer)



く使用されるようになり、グラム陰性桿菌による感染症が増加している⁷⁾。しかも、癌などの重症疾患患者にもかなりの延命がみられるようになった結果、いわゆるグラム陰性桿菌による opportunistic infection がふえて来ている。それゆえ、グラム陰性桿菌に対してすぐれた抗菌力を有するアミノ配糖体系抗生剤が再認識されて来た。しかし、これら薬剤には腎毒性や耳毒性という重篤な副作用があるので、その投与量や投与期間は自ら制限されることになる。本剤とてもこの点に関して、まだ十分に解明されたわけではない。しかし、欧米における臨床試験結果をみても、本剤投与による副作用は従来のアミノ配糖体系薬剤と同等もしくはやや軽度で、安全性の高い薬剤であるといわれている⁸⁾。第25回日本化学療法学会総会シンポジウムにおける本剤の全国集計¹⁰⁾ 453例のうち、耳鳴2例(0.4%)、めまい1例(0.2%)、BUN値上昇7例(1.5%)、血清クレアチニン値上昇1例(0.2%)がみられたにすぎなかった。

さて、われわれが現在までに治療を試みたアミノ配糖体系抗生剤の臨床成績をみると、Gentamicin³⁾ 27例中15例有効(57.7%)、Dibekacin⁴⁾ 11例中9例有効(81.8%)、Tobramycin²⁾ 24例中14例有効(58.3%)、KW-1062⁵⁾ 16例中11例有効(68.8%)となっており、本剤の有効率72.2%はかなりよい成績と考えられる。先述のシンポジウムにおいて報告された外科系領域284例での有効率は70.8%という高いものであった。もちろん、対象疾患も異なるので、ここでただちに断定することは出来ないが、本剤には副作用が少ないので、長期間しかも十分量を投与出来るため、このようにより成績がえられた

ものと考えている。

IV. ま と め

外科的感染症18例に本剤を試用し、著効1例、有効5例、やや有効7例、無効5例という結果を得、有効率は72.2%となった。

副作用として GOT 値、GPT 値の上昇3例、BUN値上昇1例がみられた。しかし、その程度は軽く、投薬を中止されたものはなかった。

文 献

- 1) COOPER, D. J.; H. M. MARIGLIANO, M. D. YUDIS & T. TRAUBEL: Recent developments in the chemistry of gentamicin. *J. Infect. Dis.* 119: 342, 1969
- 2) 藤本幹夫, 上田隆美, 平尾 智, 酒井克治: 外科的感染症に対する Tobramycin の臨床使用経験. *Chemotherapy* 23: 1195~1200, 1975
- 3) 藤本幹夫, 上田隆美, 平尾 智, 酒井克治: 外科領域における Gentamicin の臨床使用成績. *Jap. J. Antib.* 29: 273~282, 1976
- 4) 川畑徳幸, 白羽弥右衛門, 沢田 晃, 佐々木武也, 前田貞邦: 外科領域における DKB 治療経験. *Chemotherapy* 22: 884~887, 1974
- 5) 白羽弥右衛門, 酒井克治, 藤本幹夫, 上田隆美, 平尾 智, 川畑徳幸, 土居 進: 外科領域における KW-1062 の使用経験. *Chemotherapy* 25: 2122~2127, 1977
- 6) REIMANN, H.; D. J. COOPER, A. K. MALLAMS, R. S. JARET, A. YEHASKEL, M. KUGELMAN, H. F. VERNAY & D. SCHUMACHER: The structure of Sisomicin, a novel unsaturated amino-

- cyclitol antibiotic from *Micromonospora inyoensis*. J. Org. Chem. 39: 1451~1457, 1974
- 7) 白羽弥右衛門：外科感染症の変遷。外科治療 34 : 481~483, 1976
- 8) GRUENWALDT, G.; G. ARCIERI & A. GIONTI: Klinische Erfahrungen mit Sisomicin, Zusammenfassung der Ergebnisse der Internationalen Klinischen Sisomicin-Prüfung. Infection 4 (Suppl. 4): S 505~513, 1976
- 9) WEINSTEIN, M. J.; J. A. MARQUEZ, R. T. TESTA, G. H. WAGMAN, E. M. ODEN & J. A. WAITZ: Antibiotic 6640, a new *Micromonospora*-produced aminoglycoside antibiotic. J. Antib. 23 : 551~554, 1970
- 10) 第25回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムⅢ。Sisomicin 1977 (岐阜)

CLINICAL EXPERIENCE WITH SISOMICIN IN SURGICAL INFECTIONS

MIKIO FUJIMOTO, KEN MORIMOTO, TAKAMI UEDA, SATORU HIRAO,
KATSUJI SAKAI and YAEMON SHIRAHA

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

AKINORI MASADA

Joto-Chuo Hospital, Department of Surgery

Sisomicin, a new aminoglycoside antibiotic derived from *Micromonospora inyoensis*, has a chemical structure similar to that of Gentamicin Cia.

The drug was administered to 18 patients with surgical infections (peritonitis, urinary tract infections, biliary tract infections, wound infections and others).

The results obtained were "excellent" in 1, "good" in 5, "fair" in 7 and "poor" in 5 patients (efficacy rate: 72.2%). Particularly satisfactory results were seen in peritonitis, urinary tract and biliary tract infections.

GOT and GPT values rose in 3 and BUN in one patient.