

外科領域における Sisomicin の基礎的、臨床的検討

石井哲也・横山 隆・岸大三郎・竹田真円・古本福市・市川 徹
 広島大学医学部外科学第一教室

外科領域における感染症の起炎菌は、最近ではグラム陰性桿菌が主体を占め、特に入院患者でも、生体側因子の低下した症例では二次感染として緑膿菌、セラチア、アシネトバクター等のいわゆる弱毒菌感染を発症する場が多い¹⁻³⁾。

このたび、このようなグラム陰性桿菌に対して、優れた効果を示すアミノ配糖体系抗生剤である Sisomicin について、広大第一外科において分離した各種細菌に対する抗菌力、および、外科的感染症に対する投与効果を検討する機会を得たので、その結果を報告する。

I. 臨床分離菌に対する抗菌力

当科において病巣から分離した *E. coli* 24株, *Klebsiella* 12株, *Pseud. aeruginosa* 12株, *Enterobacter* 7株, *Serratia* 3株に対する抗菌力を日本化学療法学会の規準にもとづいて寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) でもって測定した。

成績 (Table 1)

E. coli 24株に対する Sisomicin の感受性は42%が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが Peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB) と比較すると GM とほぼ同等, DKB とは1濃度段階良好な感受性を示した。

Klebsiella 12株に対する感受性分布をみると全株 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に Peak を示めし、良好な感受性であった。

GM, DKB と比較すると GM とはほぼ同等, DKB とは1~2濃度段階良好な感受性を示した。

Pseud. aeruginosa 12株に対する感受性分布をみると 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、約60%は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下と良好な感受性を認めた。GM とはほぼ1濃度段階良好な感受性を示し、DKB と同等の抗菌力であった。

Enterobacter, *Serratia* は菌株数が少ないが、いずれも 1.56, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に Peak を示し、比較的良好的な感受性を示し、DKB とは2~3濃度段階良好な感受性で

Table 1 Comparison of Susceptibility of clinical isolates to Gentamicin, Dibekacin and Sisomicin

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 \uparrow
<i>E. coli</i> (24 strains)	GM			3	5	14	2					
	DKB			1	3	6	10	4				
	Sisomicin			2	8	12	2					
<i>Klebsiella</i> (12 strains)	GM			3	7	2						
	DKB			1	2	4	4	1				
	Sisomicin			4	6	2						
<i>Pseud. aerug.</i> (12 strains)	GM		1	1	2	4	3	1				
	DKB		1	2	4	3	2					
	Sisomicin		1	2	4	4	1					
<i>Enterobacter</i> (7 strains)	GM			1		5	1					
	DKB				2	1	1		2	1		
	Sisomicin			1	3	2	1					
<i>Serratia marcescens</i> (3 strains)	GM				2	1						
	DKB							2	1			
	Sisomicin					3						

10⁸ cells/ml

あった。

II. 吸 収, 排 泄

健康成人における Sisomicin の血中濃度, 尿中排泄について検討した。

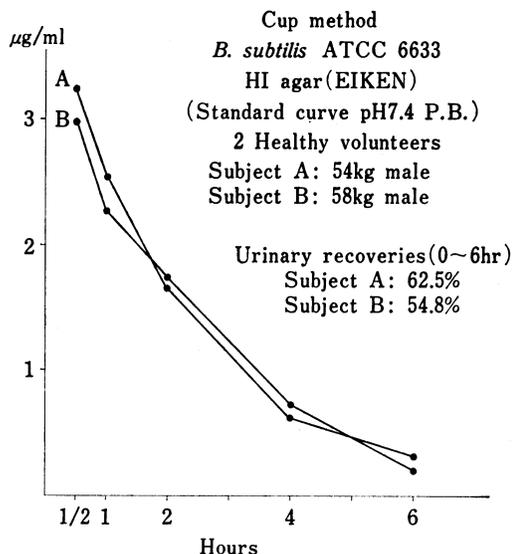
濃度測定は HI agar (栄研) を用い *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で測定した。なお Standard curve は pH 7.4 の磷酸緩衝液希釈を用いた。

成 績

体重 54 kg, 58 kg の健康男子 2 名に Sisomicin 50 mg を筋注した場合の血中濃度は Fig. 1 の如くであった。即ち, 筋注後 30 分で最高値に達し, 平均 3.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1 時間 2.40, 4 時間 0.67 であった。

尿中排泄は筋注後 6 時間迄の総排泄量を測定した。その結果 62.5%, 54.8% と良好な尿中排泄を認めた。

Fig. 1 Serum level of Sisomicin after 50 mg intramuscular injection



III. 臨床使用成績

主として術後に発症した 10 例の感染症に対し Sisomicin を投与し, 臨床効果, 副作用について検討した。

効果判定は当教室の規準に従い以下のような条件に準拠した。

著 効: 投与後 48 時間以内に著しく症状の改善したもの

有 効: 投与後しだいに主症状の改善をみたもの
やや有効: 症状は改善したが, 他の因子に大きく影響されたと考えられるもの

無 効: 症状の不変, あるいは増悪したもの

投与方法は全例筋注, 朝夕 2 回行なった。

投与量は 2~3 mg/kg, 投与期間は 3~12 日間で最長

期間は 12 日間である。

臨床投与例は Table 2 に示す通り 10 例で, 各々の症例から検出された菌種は *Enterobacter* 4 例, *Pseud. aeruginosa* 3 例で, *Pseud. aeruginosa* はすべて混合感染であり, *Enterobacter* は 2 例に単独で検出された。臨床効果をみると著効 3 例, 有効 3 例, やや有効 2 例, 無効 2 例であった。

検出菌として *Enterobacter* を検出した症例では無効例が多く, 投与量, 投与回数の検討が必要と考えられた。

無効 2 例はいずれも, 消化管術後縫合不全による腹膜炎症例で, 臨床効果を感じ性のみから検討する事は困難であると考えられる。

投与前後の検査データの推移は Fig. 2 に図示したが, 原疾患によるもの以外では症例(3)において, 大量輸血によると思われる Total bilirubin, GOT の軽度上昇が認められた以外には特に異常を認めず BUN, Creatinine も正常範囲内の変動であった。

結 語

1) Sisomicin の外科病巣分離菌に対する抗菌力を検討した結果 *E. coli* 20 株では約 40% が 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の濃度で発育を阻止され, 全株が 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。*Klebsiella* 12 株では全株 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で発育が阻止され, 良好な感受性を示した。*Pseud. aeruginosa* 12 株では約 60% は 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の MIC を示し, DKB とほぼ同等の抗菌力を示した。

Enterobacter, *Serratia* は菌株数も少数であったが, いずれも 1.56, 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に Peak を示した。

2) Sisomicin 50 mg 筋注により, 健康成人男子において 30 分で最高濃度 3.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的高い血中濃度が得られ, 6 時間以内の尿中排泄率は 58.6% であった。

3) 臨床的に 10 例の術後感染症に使用し, 著効 3 例, 有効 3 例, やや有効 2 例, 無効 2 例と重症感染症例が多いのに対し, 有効率 60% と優れた効果を認めた。

4) 本剤の投与による副作用を検討した結果, 血液所見, 肝機能, 腎機能に認むべき副作用はなかった。

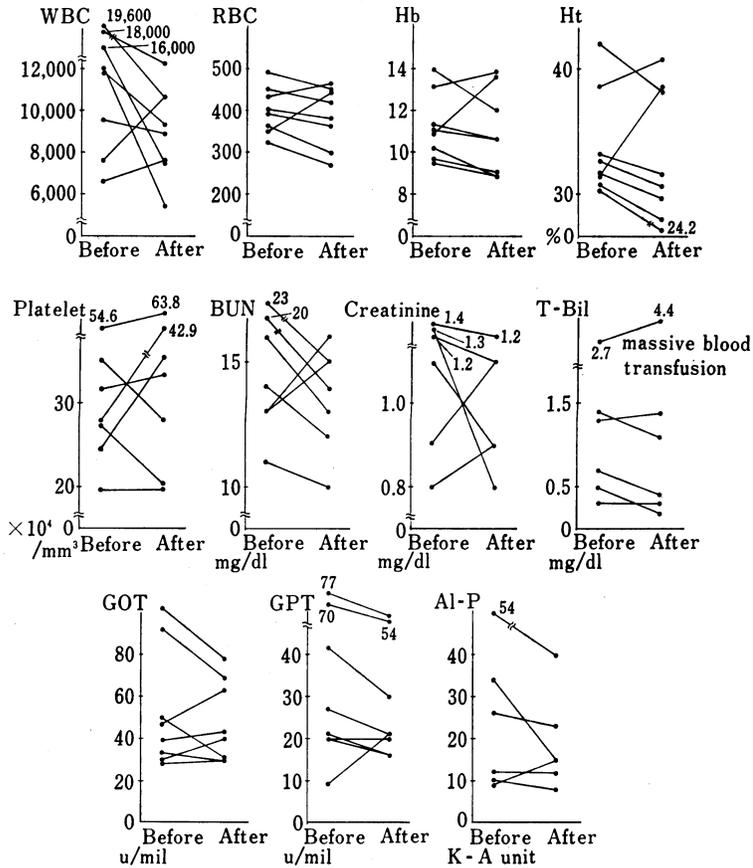
文 献

- 1) 石井哲也, 横山 隆: 無菌手術後感染発生の要因。日本臨床外科医学会雑誌 37: 811~816, 1976
- 2) 上村良一, 石井哲也, 島本 学, 横山吉宏, 岸 明宏, 横山 隆, 伊藤一郎: 術後感染防止策と消毒の進歩。広島医学 25: 895~904, 1972
- 3) 石井哲也, 島本 学, 横山吉宏, 横山 隆, 伊藤一郎, 岸大三郎, 板野正隆: 外科領域における弱毒菌感染防止。広島医学 25: 613~619, 1972
- 4) 第 25 回日本化学療法学会 新薬シンポジウム III。Sisomicin。1977 (岐阜)

Table 2 Clinical responses of Sisomicin

Case No.	Age Sex	Basic disease	Diagnosis	Causative organisms	Sensitivity		Dose			Course of treatment	Effect	Side effect
					GM	DKB	Single dose	Time /day	Total dose			
1	46 Y M	Traumatic diaphragmatic hernia	Pyothorax	<i>Enterococcus</i> <i>Enterobacter</i>	- +		50 mg	2	400 mg	High fever persisted. WBC count not improved.	Poor	(-)
2	2 Y M	Tetralogy of Fallot	Endocarditis	<i>Enterococcus</i> <i>Streptococcus</i>	+ -		15 mg	2	240 mg	Defervescence observed gradually. WBC count decreased.	Good	(-)
3	13 Y M	Rupture of liver due to trauma	Intraabdominal abscess	<i>Prot. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i>	# +	# +	40 mg	2	240 mg	Next day, defervescence observed and general condition improved.	Excellent	(-)
4	6 M M	Hydronephrosis of lt. kidney	Pyelonephritis	<i>Ps. aerug.</i>	#	+	15 mg	2	210 mg	Next day, defervescence observed. Urinary appearance improved.	Excellent	(-)
5	1 Y F	Tetralogy of Fallot	Endocarditis	unknown			10 mg	2	140 mg	On 3 day, defervescence observed. WBC count decreased.	Good	(-)
6	72 Y M	Cholelith stone	Liver abscess	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i> <i>Acinetobacter</i>	# # #		60 mg	2	840 mg	Next day, defervescence observed.	Excellent	(-)
7	23 Y M	Gastric cancer	Intraabdominal abscess	<i>Enterobacter</i>	#		75 mg	2	900 mg	High fever persisted.	Poor	(-)
8	38 Y F	Insulinoma	Intraabdominal abscess	<i>Ps. aerug.</i> <i>Acinetobacter</i>	- -	- -	50 mg	2	900 mg	Mild fever persisted.	Fair	(-)
9	2 Y M	Postoperative ventral hernia	Abscess formation of abdominal wall	unknown			10 mg	2	150 mg	Defervescence observed gradually, purulent discharge decreased.	Good	(-)
10	65 Y F	Esophageal varix Liver cirrhosis	Septicemia	<i>Enterobacter</i>	#		50 mg	2	1,200 mg	High fever dropped at next day but mild fever continued.	Fair	(-)

Fig. 2 Laboratory findings before and after treatment of Sisomicin



LABORATORY AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN IN SURGERY

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, DAISABURO KISHI
MASAMARU TAKEDA, FUKUICHI FURUMOTO and TORU ICHIKAWA
First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

1. Antibacterial activity against bacteria isolated from surgical specimen: Sisomicin inhibited about 40% of *E. coli* (20 strains) at a concentration of 1.56 $\mu\text{g/ml}$ or less, and all at 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or less.

Klebsiella (12 strains) were inhibited at a concentration of 3.13 $\mu\text{g/ml}$ or less. Approximately 60% of *Pseudomonas aeruginosa* (12 strains) were inhibited at a concentration of 1.56 $\mu\text{g/ml}$ or less, and the activity of Sisomicin was comparable with that of DKB. Peak values of MICs against *Enterobacter* and *Serratia* were 1.56 and 3.13 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

2. Serum level and urinary excretion: Sisomicin administered intramuscularly in a single dose of 50 mg to two healthy males reached peak serum levels of 3.10 $\mu\text{g/ml}$ within 30 minutes. Fifty-eight point six percent of the drug was recovered within 6 hours.

3. Results of clinical trial: Sisomicin was applied to 10 patients with post operative infections.

Results were "excellent" in 3, "good" in 3, "fair" in 2 and "poor" in 2 patients, despite the severity of infections of the cases treated, an efficacy rate of 60% was obtained.

No side effects were observed or reported.