

尿路感染症に対する Sisomicin の基礎的ならびに臨床的検討

土井達朗・河田幸道・西浦常雄

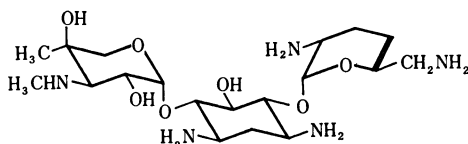
岐阜大学泌尿器科

Sisomicin は放線菌類 *Micromonospora inyoensis* より産生される新しいアミノ配糖体系抗生物質で、Fig. 1 に示すように Gentamicin C_{1a} に非常によく似た化学構造を有する^{1,2)}。本剤は Gentamicin, Tobramycin と同様、*Staphylococcus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Indole-positive proteus*, *Serratia* にわたる広範囲で強力な抗菌力をもっている³⁾。Gentamicin, Dibekacin, Amikacin, Tobramycin などの最近のアミノ配糖体系抗生物質では、*P. aeruginosa* に対して Tobramycin が最も強い抗菌力を有しているが⁴⁾、本剤の抗菌力は Tobramycin よりやや劣り、Tobramycin と Gentamicin の中間にあるとされている^{5,6)}。

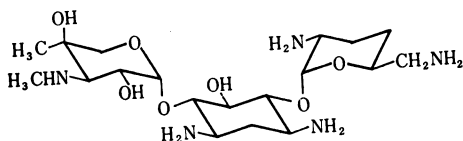
我々は今回、若干の基礎的検討とともに、尿路感染症に対する Sisomicin の臨床効果について、検討を加えたので報告する。

Fig. 1 Chemical structures of Sisomicin and Gentamicin C_{1a}

Sisomicin



Gentamicin C_{1a}



I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験材料および実験方法

供試菌株として、標準株12株、尿路感染症由来の *P. aeruginosa* 113株、*Klebsiella* 属74株、*Serratia* 属9株を用い、Gentamicin を対照薬剤として Sisomicin の MIC を測定した。使用培地は増菌用には Trypticase soy broth (BBL)、薬剤感受性測定用には Heart infu-

sion agar (栄研) を用い、測定法は日本化学療法学会標準法に従った。

2) 実験成績

標準株12株については、Sisomicin は Gentamicin と同様のスペクトラムを有し、すぐれた抗菌力を示した (Table 1)。

Table 1 Antibacterial activity of Sisomicin and Gentamicin against standard strains (MIC $\mu\text{g/ml}$)

Standard strains	Sisomicin	Gentamicin
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78	0.78
<i>E. coli</i> K-12	0.39	0.78
<i>E. coli</i> Kp	0.20	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.20	≤ 0.10
<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.39	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Shogen	0.39	1.56
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	0.78	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> 226	0.20	≤ 0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.20	≤ 0.10

(10^8 cells/ml)

尿路感染症由来株については、*P. aeruginosa* では、Sisomicin の peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に、Gentamicin の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に認め (Fig. 2)、Sisomicin は Gentamicin より2管程度抗菌力が強く、非常に sharp な MIC の pattern を示した。これを累積分布曲線で表わすと、Sisomicin では全株 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、Gentamicin では $12.5 \mu\text{g/ml}$ で100%となり、耐性株は認められなかった。また、両薬剤とも菌数による抗菌力の差は著明ではなかった (Fig. 3)。

Klebsiella では Sisomicin の peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、

Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract
113 Strains (Inoculum size 10^8 /ml)

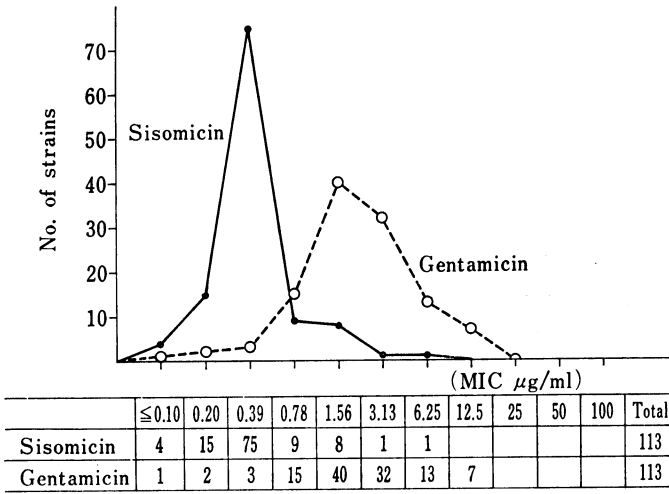
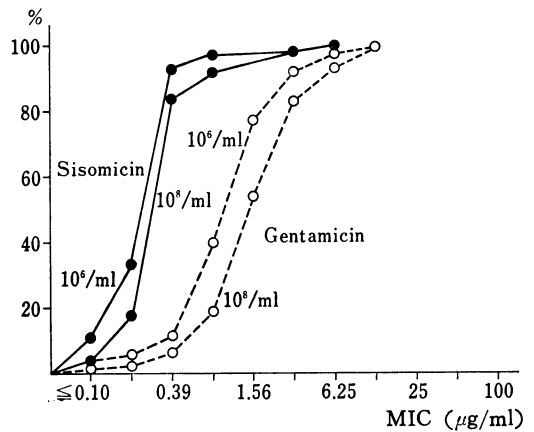


Fig. 3 Cumulative percentage of sensitivity,
P. aeruginosa 113 Strains



Gentamicin の peak は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、両薬剤とも MIC の pattern はよく似ているが、Sisomicin の方が一管程度、抗菌力が強い結果を得た (Fig. 4)。これを累積分布曲線で表わすと Fig. 5 の様になり、両薬剤とも菌数による抗菌力の差は著明でなく、Sisomicin では全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、Gentamicin では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で100%となり、耐性株は見られなかった。

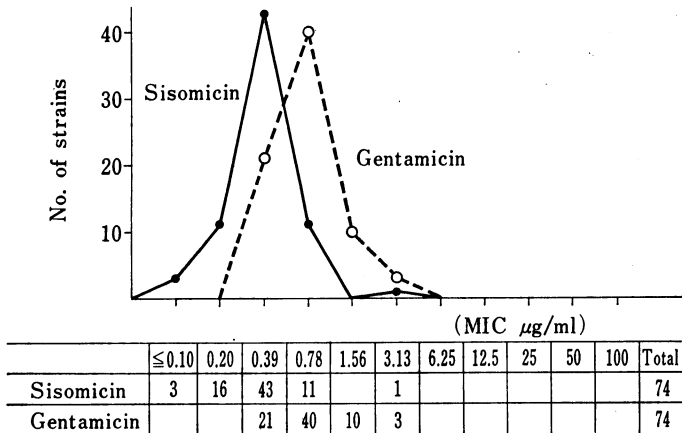
Serratia では Sisomicin の peak は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で Gentamicin と同様のすぐれた抗菌力を示した (Fig. 6)。

2. 吸収・排泄

1) 実験方法

健康成人男子1名 (体重 65 kg) に Sisomicin 50 mg を筋肉内投与し、 $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度

Fig. 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* species isolated from urinary tract
74 Strains (Inoculum size 10^8 /ml)



および尿中排泄を測定した。血中濃度測定には *B. subtilis* ATCC 6633 を、尿中濃度測定には *S. aureus* ATCC 6538 P を検定菌として用い、thin layer cup method で行なった。検定培地は血中濃度測定には Antibiotic medium No. 5 (Difco) を、尿中濃度測定には Antibiotic medium No. II (Difco) を用いた。標準曲線は血清、尿とも 0.1 Mol., pH 8.0, Phosphate buffer を用いて、作製した。

2) 実験成績

Sisomicin 50 mg 筋肉内投与時の血中濃度および尿中排泄については Fig. 7, 8 に示した。血中濃度は 1/2 時間に peak があり、20 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後にも 1.2 $\mu\text{g/ml}$ の活性を認めた。尿中濃度の peak は 2 時間で 125 $\mu\text{g/ml}$ であり、6 時間までの尿中回収率は 56% であった。

Fig. 5 Cumulative percentage of sensitivity *Klebsiella* Species, 74 Strains

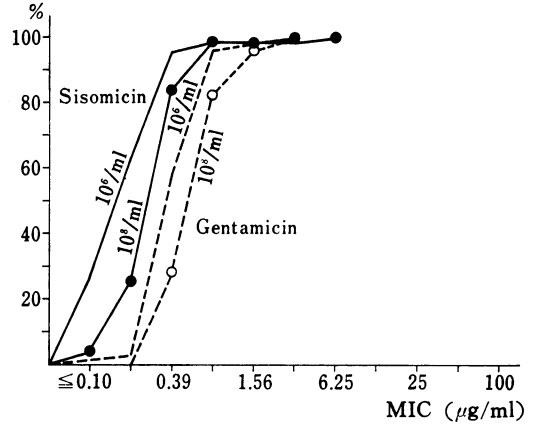


Fig. 6 Sensitivity distribution of *Serratia* isolated from urinary tract 9 Strains (Inoculum size $10^8/\text{ml}$)

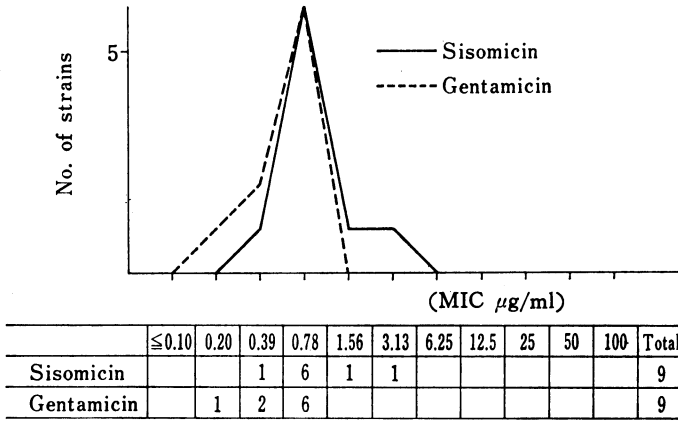


Fig. 7 Serum level

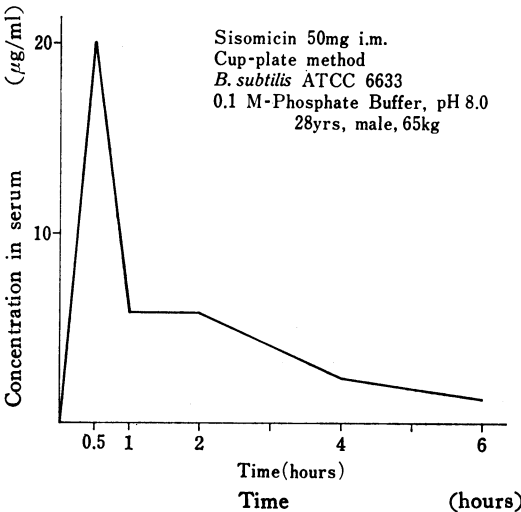


Fig. 8 Urinary excretion

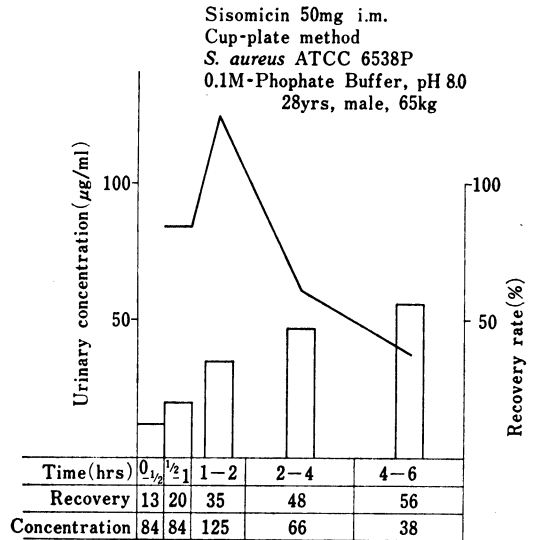


Table 2 Clinical Trials, in chronic cases treated with Sisomicin 100 mg/day IM for 5 days

No.	Age	Sex	Diagnosis	Complication	Cat- heter	Before treatment			After treatment		Clinical efficacy
						Species	Counts /ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Pyuria	Bacteriuria	
1	22	M	C. C. C.	After fistectomy	-	<i>E. coli</i>	$>10^7$	0.78	Cleared	Eliminated	Excellent
2	66	M	lt. C. C. C.	Bladder tumor rt. Ureterocutaneostomy	-	<i>P. aeruginosa</i>	$>10^7$	-	Cleared	Eliminated	Excellent
			rt. C. C. P.			<i>S. faecalis</i>	$>10^7$	$100 <$	Unchanged	<i>P. aeruginosa</i> $>10^7$	Poor
3	66	M	lt. C. C. P.	Bladder tumor blt. Nephrostomy	+	<i>Citrobacter</i>	$>10^7$	25	Unchanged	<i>Enterobacter</i> 44×10^3	Poor
			rt. C. C. P.			<i>Enterobacter</i>	$>10^7$	50 50 50 6.25	Unchanged	<i>Enterobacter</i> $>10^7$	Poor
4	73	M	P. P. U. T. I.	After prostatectomy	+	<i>P. aeruginosa</i>	$>10^7$	0.78	Unchanged	<i>P. aeruginosa</i> 3×10^3	Poor
5	58	M	C. C. C.	B. P. H. Nephrotic syndrome	-	GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i>	83×10^5	3.13 100 $0.10 \geq$	Unchanged	GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i> 20×10^5	Poor
6	72	F	C. C. C.	Bladder tumor	-	<i>P. vulgaris</i>	10^6	0.78 0.20	Unchanged	Eliminated	Good
7	43	F	C. C. P.	After lt. Ureterolithotomy	-	<i>E. coli</i>	10^6	0.39	Cleared	Eliminated	Excellent
8	54	M	C. C. C.	Bladder stone	-	<i>K. pneumoniae</i>	67×10^5	0.39	Unchanged	Eliminated	Good
9	47	M	C. C. C.	Bladder tumor	-	GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i>	10^6	100	Unchanged	GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i> , 10^5	Poor
10	76	M	C. C. C.	Penile cancer	-	<i>P. aeruginosa</i>	10^6	12.5 0.78	Unchanged	Eliminated	Good
11	68	M	C. C. C.	Penile cancer	-	<i>P. mirabilis</i>	10^6	0.39 0.20	Cleared	GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i> , 10^3	Good
12	64	M	C. C. C.	Penile cancer	-	<i>S. aureus</i>	10^6	0.20	Cleared	Eliminated	Excellent
13	74	F	C. C. C.	Bladder tumor	-	<i>P. aeruginosa</i>	10^6	0.39	Unchanged	Eliminated	Good
14	47	F	C. C. C.	After Hysterectomy Neurogenic bladder After ^{60}Co irradiation	-	<i>P. mirabilis</i>	10^6	6.25	Unchanged	Eliminated	Good
15	61	F	C. C. C.	lt. Ureteral tumor postop.	-	<i>P. vulgaris</i>	10^6	3.13	Unchanged	Eliminated	Good
						<i>P. mirabilis</i>	10^6	1.56	Unchanged	Eliminated	Good
16	37	M	lt. C. C. P.	Prostatic cancer blt. Ureterocutaneostomy	+	<i>P. aeruginosa</i>	10^6	>100	Unchanged	<i>P. aeruginosa</i> , 10^6	Poor
			rt. C. C. P.			<i>P. aeruginosa</i>	10^6	>100	Unchanged	<i>P. aeruginosa</i> , 10^6	Poor

C. C. C.: Chronic Complicated Cystitis

C. C. P.: Chronic Complicated Pyelonephritis

P. P. U. T. I.: Postprostatectomy Urinary Tract Infection

B. P. H.: Benign Prostatic Hypertrophy

G. N. B.: Gram Negative Bacteria

Table 3 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group		No. of Cases	Excellent	Good	Poor	Overall Effective Rate
Simple Infection (58%)	Indwelling Catheter Post Prostatectomy	4			4	$\frac{0}{4}$
	Upper U. T. I.	1	1			$\frac{1}{1}$
	Lower U. T. I.	6	2	3	1	$\frac{5}{6}$
	Sub Total	11	3	3	5	$\frac{6}{11}$ (55%)
Mixed Infection (42%)	Indwelling Catheter	2			2	$\frac{0}{2}$
	No Indwelling Catheter	6	1	4	1	$\frac{5}{6}$
	Sub Total	8	1	4	3	$\frac{5}{8}$ (63%)
Total		19	4	7	8	$\frac{11}{19}$ (58%)

II. 臨床的検討

1. 対象

昭和50年12月から昭和51年11月まで、岐阜大学泌尿器科に入院中の各種慢性尿路感染症患者16名が Sisomicin 投与の対象となった。今回は両側の尿管皮膚瘻術・腎瘻術を施行した症例については、左右腎をそれぞれ1例と数え、効果判定を行なった。その内訳は上部尿路感染症6例、下部尿路感染症12例、前立腺術後感染症1例で、うち6例が尿路上に留置カテーテルが設置されていた。年齢構成は22才~76才で、男女比は男11例、女5例であった。

2. 投与方法

Sisomicin は全例に1回量 50 mg を1日2回筋肉内注射で投与した。投与期間は5日間とした。Sisomicin 投与中は臨床効果に影響をおよぼす薬剤の投与は一切行なわなかった。

3. 効果の判定

臨床効果の判定は全例、UTI 薬効評価基準に従って行なった⁶⁾。

4. 臨床成績

1) 臨床効果

Sisomicin の投与を行なった各症例の詳細は Table 2 に一覧した。19例全例が慢性症で、著効4例、有効7例、無効8例、58%の有効率を示した。

UTI 薬効評価基準に従って疾患病態群別に効果の判定を行なうと (Table 3), Simple Infection では、Lower UTI は6例中5例に有効を認め、良好なる成績を示した。

カテーテル留置の有無では Simple Infection, Mixed Infection とともに、留置例はすべて無効であった。

2) 細菌学的検討

Sisomicin 投与の対象となった症例から分離された菌

Table 4 Bacteriological response

Isolates	No. of Strains	Eradicated	Persisted	No. of Strains appeared after Treatment
<i>P. aeruginosa</i>	8	4	4	1
<i>E. coli</i>	4	4		
<i>S. faecalis</i>	4	4		
<i>P. mirabilis</i>	3	3		
<i>P. vulgaris</i>	2	2		
<i>Enterobacter</i>	2		2	
<i>Citrobacter</i>	1	1		
<i>S. aureus</i>	1	1		1
<i>S. epidermidis</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>P. morgani</i>	1	1		
GNB other than <i>Enterobacteriaceae</i>	3	1	2	
Total	31	23 (74%)	8	2

株は31株で *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. faecalis* の3菌種が半数以上を占めた。投与前に分離された31株のうち、21株は投与後に菌が消失し、8株が存続し、残りの2株は菌が交代した (Table 4)。

つぎに、投与前に分離された細菌の MIC とその消長について観察した。このうち、尿培養上分離ミスの恐れがある混合感染例および MIC の測定ができなかった株を除いた11株についてみると、菌が消失したものの MIC はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。菌が存続した5株のうち、1株は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と感性であるにもかかわらず、カテーテル留置のためか消失しなかった。残りの4株の MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Table 5)。

3) 副作用

効果判定不能な2例を加えた14例に、投与直前および5日間の投与を終了した第6日に BUN, S-Cr, WBC, RBC, Hb, S-GOT, S-GPT, Al-P を検査し、末梢血液、腎機能、肝機能におよぼす Sisomicin の影響を検討した。GOT, GPT, Al-P の上昇は症例2に、GOT, GPT の上昇は効果判定不能例、症例3, 10, 11に、GOT の

上昇は症例16に、WBC の増加は症例4, 9に認められた。そのうち、追跡調査の結果より症例3の GOT, GPT の上昇は Sisomicin 投与による副作用と考えられた (Table 6)。

III. 総括ならびに考按

Gentamicin をはじめとするアミノ配糖体系抗生物質は聴器毒性や腎毒性について注意が必要とされているにもかかわらず、その広範囲で強力な抗菌力のために好んで用いられている。新しいアミノ配糖体系抗生物質 Sisomicin についての基礎的検討でも、*P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia* に対する MIC の peak はそれぞれ 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、Gentamicin のそれと比較して同程度もしくはそれ以上の成績であった。これは WAITZ ら³⁾, YOUNG ら⁵⁾, 五島の集計⁷⁾と一致している。

Sisomicin の吸収・排泄については清水⁸⁾は 50 mg 筋注後の血中濃度の peak は 4~8 $\mu\text{g/ml}$ にあり、投与後 1/2~1 時間に得られたと報告しているが、我々の成績では 50 mg 筋注後の血中濃度は 1/2 時間後に 20 $\mu\text{g/ml}$ と

Table 5 Correlation between MIC and bacteriological response in the cases without mixed infections

Response	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Total	
	≤ 0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Eliminated			3	1		1	1							6
Persisted				1							1	1	2	5

Table 6 Laboratory findings

No.	BUN		S-Cr.		WBC		RBC($\times 10^4$)		Hb		S-GOT		S-GPT		Al-P*	
	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.
1	14	14	0.9	0.9	4,800	7,300	485	560	14.3	14.8	24	11	37	12	32	37
2			1.2	1.2	4,800	5,100	360	320	10.5	8.8	67	79	53	138	49	101
3	9	6	0.8	0.9	8,200	8,000	335	340	9.2	8.9	46	55	63	123	29	49
4	17	15	1.2	1.1	8,100	10,800	325	340	9.1	9.6	30	28	24	10	51	46
7	16	13	0.7	0.7	7,200	6,000	430	405	14.3	13.2	16	22	20	20	28	38
8			0.8	0.8	11,000	7,800	340	320	11.1	10.6	51	57	64	62	41	26
9	14	11	1.0	0.8	7,000	11,200	360	370	12.6	12.8	28	36	30	58	51	59
10	15	13	0.9	0.9	4,200	5,800	450	475	14.8	15.4	30	45	33	42	43	47
11	13	20	0.8	1.0	7,700	7,200	455	400	13.8	13.2	24	43	14	26	31	35
13	41	22	3.4	2.4	7,400	8,800	240	290	7.1	8.6	9	14	8	23	25	28
15	9	10	0.4	1.6	6,400	6,000	400	385	12.0	11.3	24	17	20	18	44	39
16	11	13	1.2	0.6	7,100	5,000	350	290	10.8	8.8	42	86	37	36	125	115
**	17	19	0.9	1.1	5,800	4,800	450	485	14.3	14.2	10	61	7	81	35	37
**	20	15	1.0	1.1	4,600	5,900	420	455	12.1	12.7	15	16	19	29	35	18

* Normal range 30~85

** Not judgeable

peak を示し、6 時間後にも 1.2 $\mu\text{g/ml}$ の活性を認めた。尿中排泄は最高 124 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度を示し、6 時間までの尿中回収率は56%であった。

尿路感染症例に Sisomicin を投与して、その臨床効果を疾患病態群別について検討し、また、Sisomicin に対する MIC と尿中細菌の消長の関係についても検討した。19例全例が慢性症であり、有効率は58%であった。そのうち、Lower UTI の有効率は%と良好であった。また、カテーテルの留置を施していない症例は85%の有効率を示したのに反し、カテーテル留置例はすべて無効であった。カテーテル留置が臨床成績におよぼす影響が大なることが示された。

混合感染例を除外した尿中検出菌11株について、その MIC と細菌の消長との関係を検討してみると、消失した菌の MIC はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また、存続したものはカテーテル留置例より検出された菌株を除くと MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。従って、Sisomicin 50mg 筋注後に得られる血中濃度²⁾にはほぼ相当する 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC の菌株が感性菌であり、MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが耐性菌と言える。MIC と尿中細菌の消長との間に不一致をみたものは11株中1株であった。

効果判定不能2例を加えた14例に、Sisomicin 投与による副作用を、BUN, S-Cr, WBC, RBC, Hb, S-GOT, S-GPT, Al-P について検討したところ、1例に GOT, GPT の上昇を認めた。

IV. ま と め

新しいアミノ配糖体系抗生物質 Sisomicin について、基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、次のような結論を得た。

1. 標準株12株、尿路由来 *P. aeruginosa* 113株、同 *Klebsiella* 74株、同 *Serratia* 9株に対する抗菌力は Gentamicin に比して、*P. aeruginosa* では2管程度、*Klebsiella* では1管程度強く、標準株、*Serratia* では同程度であった。

2. Sisomicin 50mg 筋注後の血中濃度は30分後に 20 $\mu\text{g/ml}$ と peak を示し、6 時間後にも 1.2 $\mu\text{g/ml}$ の活

性を認めた。尿中排泄は最高 125 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度を示し、6 時間までの尿中回収率は56%であった。

3. 臨床効果では、19例全例が慢性症で58%の有効率を示した。また、カテーテル非留置例の有効率は85%であったが、カテーテル留置例はすべて無効であった。

4. 混合感染例を除外した11株のうち、菌が消失したものの MIC はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

5. 副作用として、1例に GOT, GPT の上昇が認められた。

文 献

- 1) REIMANN, H.; R. S. JARET & D. J. COOPER: Sisomicin: Stereochemistry and Attachment of the Unsaturated Sugar Moiety. *J. Chem. Soc.*, 16 : 924~925, 1971
- 2) KUGELMAN, M.; A. K. MAHAMS & H. F. VERNAY: The Preparation of Garamine, A Novel Pseudodisaccharide from Sisomicin. *J. Antibiotics*, 26 : 394~395, 1973
- 3) WAITZ, J. A.; E. L. MOSS, C. G. DRUBE & M. J. WEINSTEIN: Comparative Activity of Sisomicin, Gentamicin Kanamycin, and Tobramycin. *Antimicrob. Agents and Chemoth.*, 2 : 431~437, 1972
- 4) 清水保夫, 望月 泉, 土井達朗, 河田幸道, 磯貝和俊, 西浦常雄, 渡辺邦友, 三和敏夫, 二宮敬字, 上野一恵, 鈴木祥一郎: アミノ配糖体系5薬剤の臨床細菌学的評価. *Chemotherapy*, 23 : 1272, 1975
- 5) YOUNG, L. S. & W. L. HEWITT: Activity of Five Aminoglycoside Antibiotics In Vitro Against Gram-Negative Bacilli and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents and Chemoth.*, 4 : 617~625, 1973
- 6) 河田幸道: 第25回日本化学療法学会総会. 特別講演・尿路感染症における薬効評価について. 1977 (岐阜)
- 7) 五島瑳智子: 第25回日本化学療法学会総会. 新薬シンポジウム Sisomicin 一抗菌力一. 1977 (岐阜)
- 8) 清水喜八郎: 第25回日本化学療法学会総会. 新薬シンポジウム Sisomicin 一吸収・排泄・分布一. 1977 (岐阜)

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

TATSUO DOI, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

Our experimental studies and a subsequent clinical trial in urology with Sisomicin, a new aminoglycoside antibiotic, resulted in the following:

1. Sisomicin has the same antibacterial spectrum as Gentamicin. Its activity equals that of Gentamicin, against standard strains and *Serratia*, but Sisomicin is twice as active against *Klebsiella* and 4 times more effective against *Pseudomonas*.

2. After intramuscular injections of 50 mg peak serum concentration of 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ was obtained 30 minutes after administration. Serum concentrations higher than 1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ were maintained for 6 hours. The peak urinary concentration was 125 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and 56% of the administered dose was excreted in the urine within 6 hours.

3. Nineteen patients with chronic urinary tract infections responded to therapy. (overall efficacy rate: 58%) The response rate in patients without indwelling catheter was 85%, significantly higher than that in patients with catheter.

4. Of 11 clinical isolates, mixed infections excluded, MICs of strains eliminated during Sisomicin therapy, were less than 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

5. Elevation of S-GOT and S-GPT occurred in one patient. No other side effects were observed or reported.