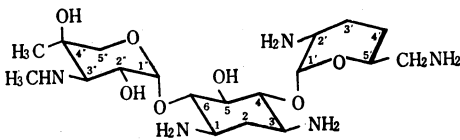


複雑性尿路感染症に対する Sisomicin の使用経験

高橋靖昌・浜見 学・富岡 収・石神襄次
神戸大学医学部泌尿器科学教室

米国シュering社で開発された新しいアミノグリコシド系抗生物質である Sisomicin (Fig. 1) は、*Micromonospora inyoensis* より産生されるものである。

Fig. 1 Chemical structure of Sisomicin



細菌学的には、広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陰性桿菌や *Staph. aureus* に対して Gentamicin (GM) と同等もしくはそれ以上の殺菌的な強い抗菌作用を有していることが報告されている。

私達もこの新しいアミノグリコシド系抗生物質 Sisomicin を、複雑な尿路感染症に使用し、その臨床効果を検討するとともに若干の基礎的検討を加えたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 血中濃度

健康成人3例に Sisomicin 50 mg を筋注し、血中濃度を測定した。測定方法は薄層カップ法を用い、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし、pH 7.0 の phosphate buffer を用いて標準曲線を作成した。

結果は、Fig. 2, Table 1 に示す。

Fig. 2 Serum concentration of Sisomicin after 50 mg single intramuscular injection

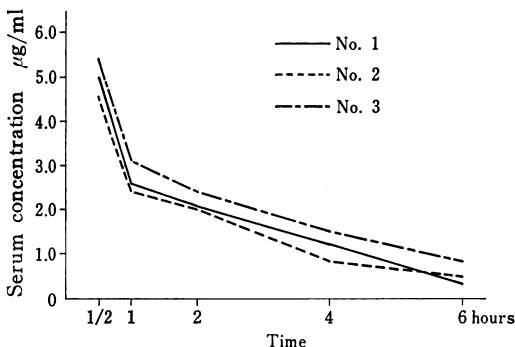


Table 1 Serum concentration of Sisomicin after 50 mg single intramuscular injection (µg/ml)

Case	Hours				
	1/2	1	2	4	6
No. 1	5.0	2.6	2.1	1.2	0.3
No. 2	4.6	2.4	2.0	0.8	0.5
No. 3	5.4	3.1	2.4	1.5	0.8
Average	5.0	2.7	2.2	1.2	0.5

筋注後30分で平均 5.0 µg/ml とピークを示し、1時間後 2.7 µg/ml、2時間後 2.2 µg/ml、4時間後 1.2 µg/ml、6時間後でも 0.5 µg/ml を認めた。

2. 尿中排泄率

Fig. 3 Urinary excretion of Sisomicin after 50 mg single intramuscular injection

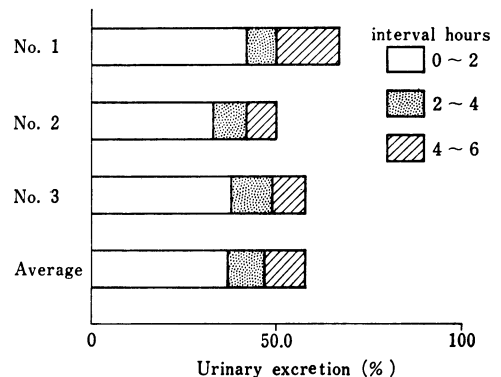


Table 2 Urinary excretion of Sisomicin after 50 mg single intramuscular injection (%)

Case	Hours			
	0~2	2~4	4~6	0~6
No. 1	41.8	8.3	16.4	66.5
No. 2	32.6	9.7	7.8	50.1
No. 3	38.4	10.4	9.5	58.3
Average	37.6	9.5	11.2	58.3

血中濃度を測定した同一成人で尿中排泄率を測定した。測定方法は血中濃度の場合と同じである。

結果は、Fig. 3, Table 2 に示す。

Sisomicin 50 mg 筋注後2時間までに、平均37.6%、また6時間までに平均58.3%の排泄率を示した。

3. 抗菌力

尿路感染症から分離した *Pseudomonas aeruginosa* 27 株, *Serratia marcescens* 83 株に対する Sisomicin の抗菌力を、日本化学療法学会標準法により GM と比較検討した。

結果は、Fig. 4, 5 に示す。

Pseudomonas aeruginosa では、Sisomicin の MIC は、0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、その大部分は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。一方、GM では 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 27 strains $10^8/\text{ml}$

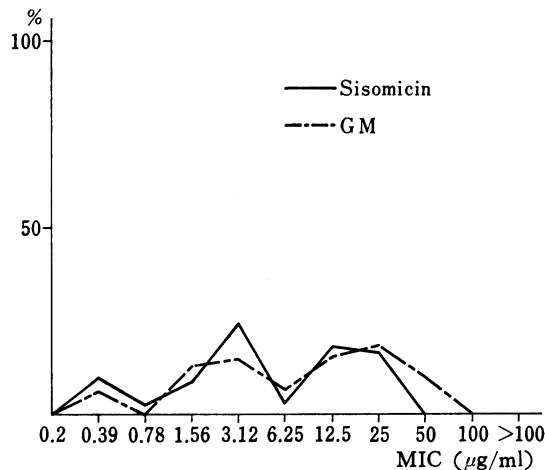
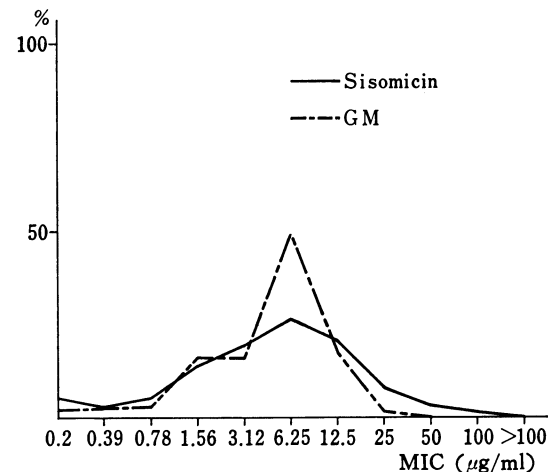


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 83 strains $10^8/\text{ml}$



ml に分布し、大部分は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

Serratia marcescens では、Sisomicin の MIC は、0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布し 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。GM では 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、Sisomicin と同様 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。

II. 臨床的検討

1. 対象患者

昭和51年7月より昭和52年4月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科を訪れた入院患者中、尿路に基礎疾患を伴った慢性複雑性尿路感染症患者28例について検討した。年齢は23才から86才で、男27例、女1例であった。

2. 投与方法

1日 100~150 mg を2~3回に分割し、筋注した。投与日数は全例5日間で、総投与量は 500~750 mg であった。

3. 臨床成績

臨床効果の判定は細菌尿、膿尿の推移に基づき、UTI 薬効評価基準¹⁾に従い行なった。

臨床使用成績は Table 3, 4 に示す様に、28例中、著効3例、有効13例、無効12例であり、有効率57.1%であった。

4. 副作用

28例に使用し、2例に GOT, GPT の上昇を認めた。即ち症例5と症例18である。症例18は、Sisomicin 投与前、GOT 25, GPT 26 であったが、本剤1日 100 mg, 2回分割投与で5日間投与後、GOT 135, GPT 137 となり、投与終了後5日目に、GOT 46, GPT 56 となり、10日目には、GOT 25, GPT 35 と下降した。又、症例5では、投与前 GOT 20, GPT 17, Al-P 2.8 であったが、1日 150 mg 3回分割投与5日間施行し、投与終了後6日目より GOT 320, GPT 292, Al-P 6.3 と上昇し、投与終了後2週間目には、GOT 112, GPT 266, Al-P 5.3 とやや下降し始め、1ヶ月後には、GOT 38, GPT 43, Al-P 3.1 となった。

他の26例には血液像、BUN, クレアチニン、GOT, GPT には全例異常を認めなかった。

III. 考 案

複雑性尿路感染症は基礎疾患の為、一般的に難治性であり、基礎疾患の治療を行わずに化学療法だけで複雑性尿路感染症を完治せしめることは、ほとんど不可能と言ってよい²⁾。しかし、基礎疾患に対する手術療法等がなんらかの原因で行なうことが出来ない場合は、おのずから化学療法に頼らねばならないのが現状の様である。

一方、尿路感染症の近年の傾向としてグラム陰性桿菌の増加が言われており、特に複雑性尿路感染症ではこの

Table 3 Clinical effects of Sisomicin in

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organism		Sisomicin I. M.		
					Before treatment	After treatment	Single dose (mg)	Times/ day	Days
1	Y. T.	M	86	Pyelonephritis (Prostatic hypertrophy)	<i>Prot. rettgeri</i> >10 ⁵	—	50	2	5
2	S. F.	M	61	Pyelonephritis (Prostatic carcinoma)	<i>Prot. morgani</i> >10 ⁵	<i>Prot. morgani</i> >10 ⁵	50	2	5
3	M. S.	M	72	Pyelonephritis (Bladder tumor)	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	50	2	5
4	S. Y.	F	55	Pyelonephritis (Hydronephrosis)	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	50	2	5
5	K. O.	M	72	Pyelonephritis (Prostatectomy)	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	—	50	3	5
6	T. K.	M	63	Cystitis (Prostatectomy)	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	50	2	5
7	S. O.	M	55	Cystitis (Partial cystectomy)	<i>E. coli</i> >10 ⁵	—	50	3	5
8	T. Y.	M	68	Cystitis (Prostatectomy)	<i>E. coli</i> >10 ⁵	<i>E. coli</i> >10 ⁵	50	2	5
9	K. O.	M	62	Cystitis (Prostatic hypertrophy)	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	50	3	5
10	Y. S.	M	47	Cystitis (Urethral stone)	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	—	50	3	5
11	U. K.	M	64	Cystitis (Prostatectomy)	<i>E. coli</i> >10 ⁵	—	50	2	5
12	F. A.	M	72	Cystitis (TURP)	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	—	50	3	5
13	T. S.	M	63	Pyelonephritis (r-Renal stone)	<i>Enterobacter a.</i> >10 ⁵	—	50	2	5
14	T. A.	M	42	Pyelonephritis (l-Hydronephrosis)	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	—	50	2	5
15	K. T.	M	63	Pyelonephritis (r-Hydronephrosis)	<i>Citrobacter f.</i> >10 ⁵	—	50	2	5
16	K. I.	M	33	Pyelonephritis (l-Ureteral stone)	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	50	2	5
17	J. S.	M	26	Pyelonephritis (l-Renal stone)	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	50	3	5
18	Y. K.	M	42	Pyelonephritis (r-Renal stone)	<i>Enterobacter c.</i> >10 ⁵	—	50	2	5
19	Y. K.	M	23	Pyelonephritis (r-Renal stone)	<i>Klebsiella</i> >10 ⁵	—	50	3	5
20	A. I.	M	48	Cystitis (Prostatic carcinoma)	<i>Klebsiella</i> >10 ⁵	—	50	2	5
21	Y. T.	M	67	Cystitis (Prostatic hypertrophy)	<i>E. coli</i> >10 ⁵	—	50	2	5
22	Y. M.	M	59	Cystitis (Bladder tumor)	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	—	50	3	5
23	A. N.	M	41	Cystitis (Urethral stenosis and urethral stone)	<i>E. coli</i> >10 ⁵	—	50	3	5
24	Y. K.	M	74	Cystitis (Prostatic hypertrophy)	<i>Pseudomonas a.</i>) >10 ⁵ <i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomonas a.</i> <10 ²	50	2	5

chronic complicated U. T. I.

Subjective symptoms						Urine findings						Fever		Sensitivity (disc)				Side effects	Overall efficacy
Pollakisuria		Miction pain		Sense of residual urine		Nebulous		WBC		RBC									
b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	AMK	CER	ABPC	GM		
			Catheter			+	-	+	±	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+
			Catheter			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-
			Catheter			+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-
			Catheter			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-
			Catheter			+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	GOT ↗ GPT ↗	+
			Catheter			+	-	+	+	±	±	-	-	+	-	-	+	-	-
			Catheter			+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+
			Catheter			+	+	+	+	±	-	-	-	+	-	-	+	-	-
			Catheter			+	+	+	±	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+
+	+	+	+	+	+	-	-	+	±	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+
-	-	-	-	-	-	+	-	+	±	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	+
-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+
-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	±	±	+	+	+	-	-	+	-	-
-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	±	±	+	-	+	-	-	+	GOT ↗ GPT ↗	+
-	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+	±	+	-	+	-	-	+	-	+
+	+	+	-	+	+	+	-	+	±	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+
+	-	+	-	+	+	+	+	+	±	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+
+	+	+	-	+	+	+	+	+	±	±	-	-	-	+	-	+	+	-	+
			Catheter			+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+
														+	-	-	+	-	+
														+	-	-	+	-	+

Table 4 Clinical effects of Sisomicin in

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organism		Sisomicin I. M.		
					Before treatment	After treatment	Single dose (mg)	Times/ day	Days
25	O. M.	M	78	Cystitis (Prostatectomy)	<i>Serratia m.</i> <i>E. coli</i>) >10 ⁵	<i>Serratia m.</i> <i>E. coli</i>) >10 ⁵	50	2	5
26	S. T.	M	85	Cystitis (Prostatic hypertrophy)	<i>Enterobacter c.</i> <i>Klebsiella</i>) >10 ⁵	<i>Enterobacter c.</i> <i>E. coli</i>) >10 ⁵	50	2	5
27	O. T.	M	73	Cystitis (Prostatectomy)	<i>Citrobacter f.</i> <i>Serratia m.</i> <i>Prot. rettgeri</i>) >10 ⁵	<i>Citrobacter f.</i> <i>Prot. rettgeri</i>) >10 ⁵	50	3	5
28	T. N.	M	76	Cystitis (Prostatectomy)	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter c.</i>) >10 ⁵	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter c.</i>) >10 ⁵	50	2	5

b : before treatment

a : after treatment

Table 5 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	No. of Cases	Percentage shared		Excell- ent	Good	Poor	Overall effective- ness rate (%)	
		Type of infection (%)	Simple or Mixed (%)					
Simple Infection	1st group (Indwelling Catheter)	10	43.5	82.1	3	12	8	65.2
	2nd group (Post Pros- tatectomy)	2	8.7					
	3rd group (Upper U. T. I)	7	30.4					
	4th group (Lower U. T. I)	4	17.4					
	Sub total	23	100					
Mixed Infection	5th group (Indwelling Catheter)	4	80.0	17.9	1	4	1	20.0
	6th group (No Indwe- lling Cathe- ter)	1	20.0					
	Sub total	5	100					
Total	28		100	3	13	12	57.1	

傾向が顕著であり、しかも従来弱毒菌として取り扱われてきた *Pseudomonas*, *Serratia* 等の耐性菌は、各種抗菌性物質の開発が進んだ現在著しい増加傾向を示している。これらの耐性菌に対して、現在 GM 等のアミノグリコシド系薬剤が有効なことが多い。

今回新しく開発されたアミノグリコシド系抗生物質で

ある Sisomicin は従来の GM, 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB)³⁾, Tobramycin⁴⁾ と同様、これらの耐性菌に対して極めて優れた抗菌力を示すことが知られている。

本剤については、すでに第25回日本化学療法学会総会シンポジウムでも検討され、抗菌力については五島、吸収・排泄・体内分布については清水、尿路感染症につい

chronic complicated U. T. I.

Subjective symptoms						Urine findings						Fever		Sensitivity (disc)				Side effects	Overall efficacy	
Pollakiuria		Miction pain		Sense of residual urine		Nebulous		WBC		RBC				AMK	CER	ABPC	GM			
b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	AMK	CER	ABPC	GM			
		Catheter				+	+	++	++	+	+	-	-	++	-	-	##	-	-	
		Catheter													##	-	-	##	-	-
		Catheter													##	-	-	##	-	-
++	++	+	+	++	++	+	+	##	##	-	-	-	-	##	++	-	++	-	-	
														##	++	-	##	-	-	
														##	++	-	##	-	-	
														##	++	-	##	-	-	
														##	++	-	##	-	-	

ては新島らの諸氏により、全国諸施設の成績が集計され報告された⁹⁾。

清水の報告では、健康成人の血中濃度のピークは筋注後30分にあり、50 mg 1回筋注では、投与30分後 3.6 µg/ml、1時間後 2.9 µg/ml、2時間後 2.1 µg/ml、4時間後 1.2 µg/ml、6時間後 0.6 µg/ml、12時間後でも 0.1 µg/ml 認めている。私達の成績でも、50 mg 1回筋注時のピークは30分後にあり、5.0 µg/ml、6時間後でも 0.5 µg/ml と全国平均とほぼ一致した成績であった。

一方、尿中排泄率は清水の集計によると 50 mg 筋注後6時間までに67.4%と報告されており、私達の 50 mg 筋注時の成績も6時間までに平均58.3%であった。

次に抗菌力についてであるが、尿路感染症分離 *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* の本剤に対

する感受性は GM のそれとほぼ大差を認めず、両者の内に相関関係が認められた。

臨床使用成績については、全国集計を新島が報告しているが、それによると、単純性尿路感染症17例では有効率94.1%、一方複雑性尿路感染症106例では有効率59.4%であった。私達の合併症を伴った複雑性尿路感染症28例に対する治療成績は、著効3例、有効13例、無効12例で有効率57.1%と新島の集計成績とほぼ同じ成績を得た。

UTI 薬効評価基準による群別総合有効率および群構成率は Table 5 の如く、第3群7例中、著効3例、有効2例、無効2例で有効率71.4%と高い有効率を示し、第4群4例では全例有効であった。一方、第1群10例では、有効4例、無効6例で有効率40.0%、第5群4例

Table 6 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>Serratia marcescens</i>	8	4 (50.0)	4	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	2 (33.3)	4	
<i>E. coli</i>	7	4 (57.1)	3	1
<i>Klebsiella</i>	4	4 (100)		
<i>Proteus</i>	3	1 (33.3)	2	
<i>Enterobacter</i>	4	2 (50.0)	2	
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1 (50.0)	1	
Total	34	18 (52.9)	16	1

中、有効1例、無効3例で有効率25.0%とカテーテル留置例と非留置例との有効率には明らかな差が認められた。これは宿主側の因子がその有効率に非常に大きな影響を与えていることがうかがえる。

細菌学的効果は Table 6 に示す。Klebsiella 4株は全株消失し、Serratia 8株中消失4株、Enterobacter 4株中消失2株、Citrobacter 2株中消失1株で、各50.0%の消失率であった。E. coli では7株中消失4株で消失率57.1%であり、Pseudomonas 6株中消失2株、Proteus 3株中消失1株で共に消失率は33.3%であった。

1日投与量と臨床効果については Table 7 の如く、1日100mg投与18例中、著効3例、有効6例、無効9例で有効率は50.0%であり、1日150mg投与10例では有効7例、無効3例で有効率70.0%という成績を得た。この結果だけで言えば1日150mg投与が望ましい。

Table 7 Overall clinical efficacy classified by dosage

Dosage	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate (%)
50 mg × 2	18	3	6	9	50.0
50 mg × 3	10		7	3	70.0
Total	28	3	13	12	57.1

副作用については、第25回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムの集計では、453例中43例(9.5%)に何らかの副作用を認めており、特に GOT の上昇9例(2.0%)、GPT の上昇11例(2.4%)、BUN の上昇7例(1.5%)があげられている。私達の使用症例28例中にも2例の GOT、GPT の上昇した症例はあったが、副作用に

ついて常に注意して使用すれば、優れた臨床効果を期待できる新抗生物質と思われる。

IV. 結 語

1. 血中濃度

健康成人3例に Sisomicin 50 mg 筋注後の血中濃度のピークは投与30分後にあり、平均5.0 µg/ml で、6時間後でも0.5 µg/ml を認めた。

2. 尿中排泄率

血中濃度測定と同症例で、50 mg 筋注後6時間までに平均58.3%の排泄率を得た。

3. 抗菌力

臨床分離 Pseudomonas aeruginosa 27株、Serratia marcescens 83株に対する本剤の MIC は GM のそれとほぼ大差は認められなかった。

4. 臨床使用成績

複雑な尿路感染症28例に使用し、著効3例、有効13例、無効12例で有効率57.1%であった。

5. 副作用

28例に使用し、2例に GOT、GPT の上昇を認めた。

文 献

- 1) UTI 薬効評価基準(第1版), 1977
- 2) 百瀬俊郎: 尿路感染症の臨床(II版), 金原出版, 東京, 1971
- 3) 石神襄次, 三田俊彦, 片岡頌雄, 広岡九兵衛: 尿路感染症に対する DKB の応用。Chemotherapy 22: 933~942, 1974
- 4) 三田俊彦, 谷風三郎, 石神襄次: 複雑な尿路感染症に対する Tobramycin の基礎と臨床。Chemotherapy 23: 1297~1304, 1975
- 5) 第25回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム Sisomicin 抄録集, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN IN UROLOGY

YASUMASA TAKAHASHI, MANABU HAMAMI, OSAMU TOMIOKA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

(Director: Prof. JOJI ISHIGAMI)

1. Antibacterial activity

Minimum inhibitory concentrations of Sisomicin and GM were measured on *Pseudomonas aeruginosa* (27 strains) and *Serratia marcescens* (83 strains) isolated from patients with urinary tract infections.

The antibacterial activity of Sisomicin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* is almost the same as that of GM.

2. Serum concentration and urinary excretion

Sisomicin 50 mg was administered intramuscularly to 3 healthy adults.

Peak serum concentrations averaged 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 30 min. after injections and was kept at an 0.5 $\mu\text{g/ml}$ level even after 6 hours.

Average urinary excretion was 58.3% within 6 hours.

3. Clinical results

Twenty-eight patients with complicated urinary tract infections received daily doses of from 100 to 150 mg. Clinical results were "excellent" in 3, "good" in 13 and "poor" in 12.

4. Side effects

Elevation of GOT and GPT occurred in 2 patients.