

Sisomicin による複雑性尿路感染症の治療経験

武居哲郎・熊沢浄一・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科

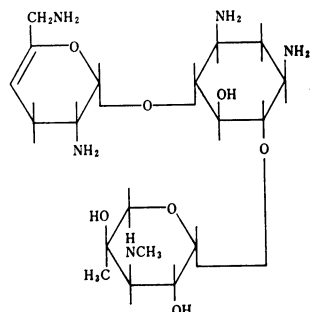
尾本徹男・稗田 定・山脇 均

九州厚生年金病院泌尿器科

Sisomicin は放線菌類である *Micromonospora inyoensis* より産生される新しいアミノ糖系抗生剤であり、化学構造式は Gentamicin (GM) C_{1a} に極めて類似している^{1,5)} (Fig. 1)。Sisomicin は GM 同様広い抗菌スペ

Fig. 1 Structure of Sisomicin

O-2, 6-diamino-2, 3, 4, 6-tetradeoxy- α -D-glycero-hex-4-enopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O-[3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)- β -L-arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-deoxy-D-streptamine

Molecular formula: C₁₈H₃₇N₅O₇

Molecular weight: 447.5

クトルを有し、緑膿菌、インドール産生プロテウス属に対して GM よりも強い抗菌力を有する²⁾。なお GM 耐性菌は通常 Sisomicin に対しても耐性を示すが、完全な交叉耐性ではない^{3,4)}。私たちは今回上記のような新しい薬剤を使用する機会を得たので、その臨床効果、副作用等について報告する。

I. 投与対象および投与方法

昭和51年1月より昭和52年6月迄の間に、九大病院泌尿器科および九州厚生年金病院泌尿器科に入院した、慢性複雑性尿路感染症例21例を対象とした。年齢は22才から81才、性別は男性13例、女性8例であった。投与方法は筋注で、1回50ないし75 mg を朝夕1回ずつ連続5ないし6日間投与した。

II. 臨床効果の判定基準

投与対象が慢性複雑性尿路感染症で自覚症状に乏しい

ため、尿中細菌、尿所見の2項目を主項目とし、自覚症状は副項目とした。したがって、尿中細菌の消失および尿所見の正常化を著効、尿中細菌の減少および尿所見の改善を有効、尿中細菌、尿所見、自覚症状のいずれかが、減少あるいは改善したものをやや有効とし、他は無効とした。

III. 成績

21例の詳細は Table 1 に示す如くであった。総合すると著効3例、有効3例、やや有効6例、無効8例、判定不能1例で有効率30%であった。尿中分離菌は Table 2 に示すように25株検出された。*Ps. aeruginosa* が7株と圧倒的に多く、次いで *Serratia* 4株、*Citrobacter* 3株の順であった。細菌学的には、*Serratia* に対して75%、*Citrobacter* に対して66.7%の消失率であったが、*Ps. aeruginosa* に対しては14%と非常に低率であった。なお全菌株に対しては消失率52%であった。

VI. 副作用

3例が注射部疼痛、緩下剤内服中の1例が下痢を訴えたが、いずれも軽度で投与を中止する程度ではなかった。

又、可能な限り Sisomicin 投与前後の血液一般、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、PSP の検査を行った。結果は Fig. 2~9 に示す如くであった。赤血球数では症例4において軽度の貧血を認めた。この症例は尿路結核のため EB、INH、RFP を併用していた。なお投与終了後10日目の検査でもやはり同程度の貧血を認めた。腎盂腎炎の増悪が原因と考えられる。GOT、GPT では症例21において中等度上昇を認めた。この症例はほぼ同時期非ステロイド系消炎鎮痛剤を内服していた。なお投与終了後はすみやかに正常化した。BUN では症例14において軽度上昇を認めた。しかしクレアチニン、PSP には変化を認めなかった。なお心不全、排尿痛のため、強心剤、降圧利尿剤、非ステロイド系消炎鎮痛剤を併用していた。クレアチニンでは症例4において1.5 mg/dl とわずかの上昇を認めた。しかし BUN、PSP には変化を認めず、投与終了後10日目の検査では1.2 mg/dl と正

Table 1-1 Clinical

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Diagnosis	Underlying disease	Sisomicin treatment		
							Daily dose (mg)	Dura- tion (days)	Total dose (mg)
1	K. I.	38	M	65	Chronic pyelonephritis	Left renal calculi	75 × 2	5	675
2	M. I.	47	F	55	Chronic pyelonephritis	Right renal calculi	50 × 2	5	500
3	H. U.	45	F	55	Chronic pyelonephritis	Contracted bladder Bil. hydronephrosis Bil. VUR	50 × 2	5	500
4	K. I.	66	F	47	Chronic pyelonephritis	Postope., lt. Nephrect. (Urinary tuberculosis) Contracted bladder lt. hydronephrosis lt. VUR	50 × 2	6	550
5	S. N.	68	M	54	Cystitis	Postope., partial Cystectomy (Urachus tumor)	50 × 2	5	500
6	Y. K.	76	M	44	Pyelonephritis Cystitis	Postope., TUR-P (BPH) lt. hydronephrosis	50 × 2	5	500
7	M. Y.	22	M	52	Chronic pyelonephritis	Postope., intenal Uethro- tomy Bil. ureterovesiconeostomy (bil. urethrostenosis bil. ureter calculi bil. hydronephrosis and hydroureter)	50 × 2	5	500
8	T. T.	55	M	45	Cystitis	Bladder tumor	50 × 2	5	500
9	H. H.	35	F	52	Pyelonephritis	Postope., bil Ureterovesi- coneostomy (bil. VUR)	50 × 2	5	500
10	K. N.	65	F	52	Chronic pyelonephritis Cystitis	Postope., lt. Ureterovesiconeostomy (Ureterovaginal fistula) lt. VUR Neurogenic bladder	50 × 2	5	500
11	S. I.	49	M	72	Cystitis	Penis tumor	50 × 2	5	500
12	Y. T.	26	F	56	Chronic pyelonephritis	Postope., rt. pyelolithotomy (rt. renal calculi)	50 × 2	5	500
13	K. M.	65	F	60	Cystitis Chronic pyelonephritis	Urethral tumor bil. hydronephrosis	50 × 2	5	500
14	T. D.	74	M	64	Cystitis Chronic pyelonephritis	Vesical calculi lt. renal calculi BPH	75 × 2	5	750

results of Sisomicin

Isolated organisms											Urinary finding *		Clinical effect	Side effect
Premedication	Sensitivity									Postmedication	Premedi.	Postmedi.		
	GM	DKB	AMK	ABPC	CBPC	SB-PC	CER	CEX	CEZ					
<i>α-Strept.</i> (10 ⁶)	++	+	++	##	++		##	-	++	Intestinal flora like organism	++	-	Good	Pain at inj. site
Urethral flora										(-)	±	-	Unknown	(-)
<i>Enterococcus</i> (10 ⁵)	++	+	+	-	##		##	+	##	<i>Prot.mirabilis Rettgerella</i> (10 ⁶⁻⁷)	+	-	Poor	Pain at inj. site
<i>E. coli</i> (10 ⁶)	##	##	##	-			##		##	(-)	±	-	Excellent	(-)
<i>Serratia Citrobacter</i> (10 ⁹)	+		-	-		-	-	-	-	(-)	+	-	Excellent	Diarrhea (?) (Concomit- anddrug : Solven)
<i>Ps. aeruginosa</i> (10 ⁷)	-	+	++	-	-	+	-	-	-	<i>Ps. aeruginosa Citrobacter</i> (10 ⁷)	++	++	Poor	(-)
<i>Proteus</i> (10 ⁴)	++	+	++	-	-	-	-	-	-	<i>Proteus Serratia</i> (10 ⁴⁻⁶)	+	+	Poor	(-)
<i>Citrobacter Enterobacter</i> (10 ⁶)	++	-	-	-			-		-	<i>Citrobacter Ps. aeruginosa</i> (10 ⁷)	++	++	Poor	(-)
<i>Serratia</i> (10 ⁶)	-	-		-	-	-	-	-	-	<i>Serratia</i> (10 ⁴⁻⁶)	++	-	Fair	Pain at inj. site
<i>Serratia Ps. aeruginosa</i> (10 ⁶)	-	-		-		-	-	-	-	<i>Ps. aeruginosa</i> (10 ⁶)	++	+	Fair	(-)
<i>Ps. aeruginosa Serratia</i> (10 ³)	-				-		-			<i>Ps. aeruginosa</i> (<10 ³)	+	+	Fair	(-)
<i>Ps. aeruginosa</i> (10 ⁵)	++	-		-	-	-	-	-	-	(-)	-	-	Excellent	(-)
<i>Ps. aeruginosa</i> (10 ⁸)	-	-		-	++	++	-	-	-	<i>Ps. aeruginosa Serratia Rettgerella</i> (10 ⁶)	++	++	Poor	(-)
<i>Ps. aeruginosa</i> (10 ⁷ <)	++	++		-	++	-	-	-	-	<i>Ps. aeruginosa</i> (10 ⁷ <)	++	+	Fair	(-)

Table 1-2 Clinical

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Diagnosis	Underlying disease	Sisomicin treatment		
							Daily dose (mg)	Dura- tion (days)	Total dose (mg)
15	T. N.	31	F	45	Chronic pyelonephritis	lt. hydronephrosis (lt. UV stenosis)	50×2	5	500
16	S. T.	62	M	50	Pyelonephritis	Postope., Partial cystectomy (Bladder tumor)	50×2	5	500
17	K. N.	81	M	43	Cystitis	Postope., TUR-Bt (Bladder tumor)	50×2	5	500
18	K. H.	33	M	71	Pyelonephritis	Postope., TUR-P (Urogenital tuber- culosis) lt. VUR	75×2	6	825
19	M. U.	66	M	57	Cystitis Chronic pyelonephritis	Postope., Cystolithotomy (Vesical calculi) Neurogenic bladder rt. VUR	50×2	5	500
20	K. A.	65	M	61	Cystitis	BPH lt. Ureter tumor lt. Renal tumor	50×2	5	500
21	I. A.	74	M	50	Cystitis	Postope., Prostatectomy (BPH)	50×2	5	500

Note :

* Criteria for urinary finding (Grade of pyuria)

‡ : ≥ ½ HPF † : < ½ HPF ~ ≥ 30 cells/HPF + : 10 ~ 29 cells/HPF ± : 5 ~ 9 celles/HPF
- : 0 ~ 4 cells/HPF

** No bacteria in urine was observed at one day after medication

*** A marked improvement of miction pain and pollakisuria was observed.

Fig. 2 RBC before and after
Sisomicin administration

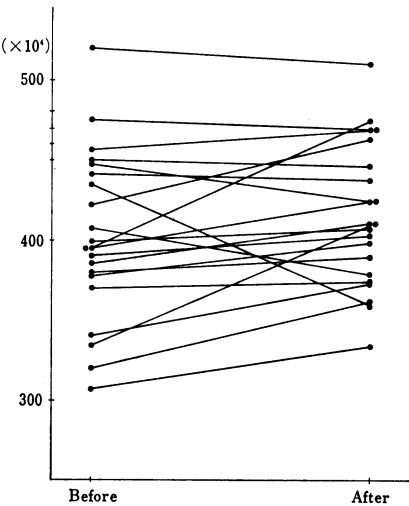
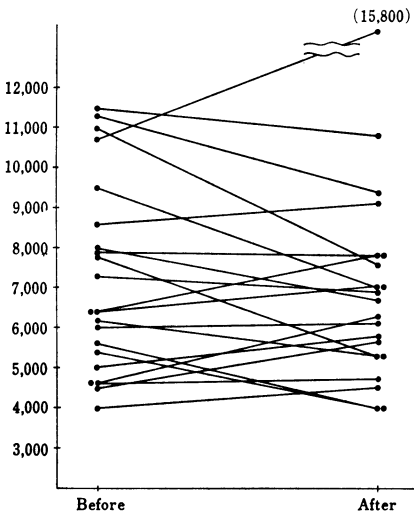


Fig. 3 WBC before and after
Sisomicin administration



results of Sisomicin

Isolated organisms										Urinary finding *		Clinical effect	Side effect	
Premedication	Sensitivity									Postmedication	Premedi.			Postmedi.
	GM	DKB	AMK	AB-PC	CB-PC	SB-PC	CER	CEX	CEZ					
GPC (1.25×10^6)										GNR (1.53×10^5)	±	±	Poor	(-)
<i>Ps. aeruginosa</i> ($10^7 <$)	+	+			-	-		-	-	<i>Ps. aeruginosa</i> ($10^3 >$)	+	±	Good	(-)
GNR		+		-	-	-	-	-	-	GNR	+	-	Fair	(-)
<i>Ps. cepacia</i> (7.3×10^5)	-	-			-	-	-			Alcaligenes faecalis (1.7×10^4)	±	-	Good	(-)
<i>Citrobacter</i> ($10^7 <$)	-	-		-	+	+	-		-	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Staph. epider.</i> (3.2×10^5)	+	+	Poor	(-)
<i>Ps. cepacia</i> (4.8×10^4)	-	-	-		-	-	-		-	<i>Ps. aeruginosa</i> (1.1×10^6)	+	?	Poor	(-)
<i>E. cloacae</i> <i>Staph. epider</i> (1.5×10^6)	+	+	+	-	+	+	-		-	<i>E. cloacae</i> <i>Ps. aeruginosa</i> (2.8×10^4)	+	+	Fair	(-)

Table 2 Bacteriological results

Organism	Disappe- arance	Persis- tence	Superin- fection
<i>Pseud. aeruginosa</i>	1	6	3
<i>Pseud. cepacia</i>	1	1	
<i>Proteus</i>		1	1
<i>Rettigerella</i>			2
<i>Serratia</i>	3	1	2
<i>Citrobacter</i>	2	1	1
<i>Enterobacter</i>	1	1	
<i>Alcaligenes faecalis</i>			1
<i>E. coli</i>	1		
Intestinal florae like organism			1
α -Streptococcus	1		
<i>Enterococcus</i>	1		
<i>Staph. epidermidis</i>	1		
GPC		1	1
GNR	1		1

Fig. 4 GOT before and after
Sisomicin administration

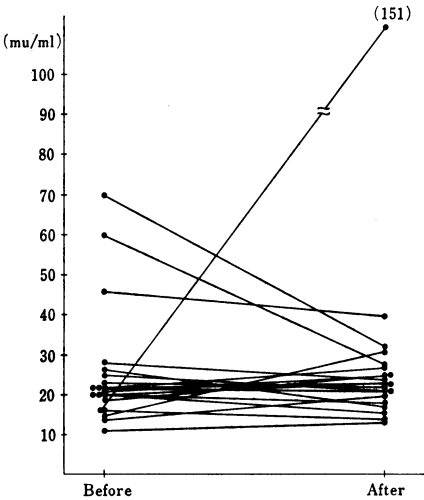


Fig. 5 GPT before and after
Sisomicin administration

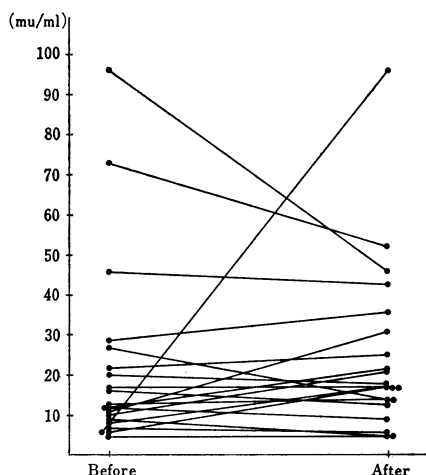


Fig. 6 BUN before and after
Sisomicin administration

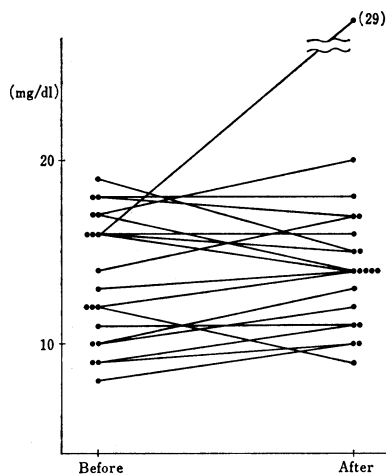


Fig. 7 Creatinine before and after
Sisomicin administration

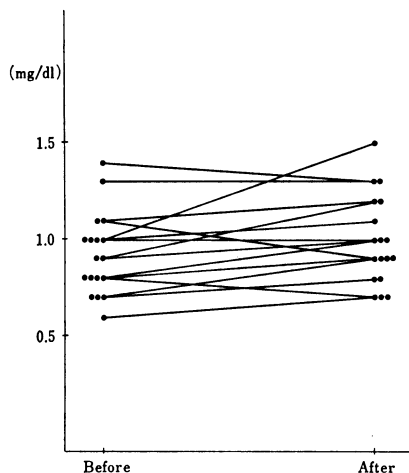
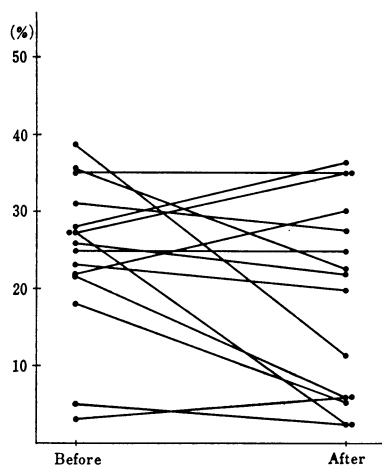


Fig. 8 PSP (15 min.) before and after
Sisomicin administration



常化した。PSP 15分値に関しては15例中4例に高度の低下を認めた(症例 3, 5, 7, 9)。症例9は手術前と手術後に検査しており、PSP 15分値の低下は術後の両側水腎尿管によるものと考えられる。他の3症例はほぼ同条件での検査であった。PSP 120分値に関しては症例6において高度の低下を認めた。この症例はTUR-P術後であったが、残尿多量でSisomicin投与前の検査が留置カテーテル下に行なわれた為と考えられる。

V. 考 按

私たちは複雑性尿路感染症に対してGMを切り札的な薬剤として使用してきた。しかし最近ではGMに耐性を示す尿路感染菌が徐々に増加しているようである⁶⁾。

今回使用した新しいアミノ糖系抗生物質であるSisomicinは、先に述べた様にGMと非常によく類似しているが、緑膿菌等に対してGMより強い抗菌力を有していると報告されている。しかし、今回緑膿菌は7株検出されたが、消失したものは1株、消失率14%と低値であった。そこで検出菌25株のGMに対する感受性とSisomicinの効果との関係を調べてみるとTable 3の如くであった。GMに対する感受性とSisomicinの効果とは、おおむね相関していると思われるが、GMに感受性を示す(≥++)菌株中2株(*Proteus*, *Ps. aeruginosa*)が、Sisomicinに抵抗性を示した。しかし、GMに抵抗性を示す(+≥)菌株中4株にSisomicinが有効であ

Fig. 9 PSP (120 min.) before and after Sisomicin administration

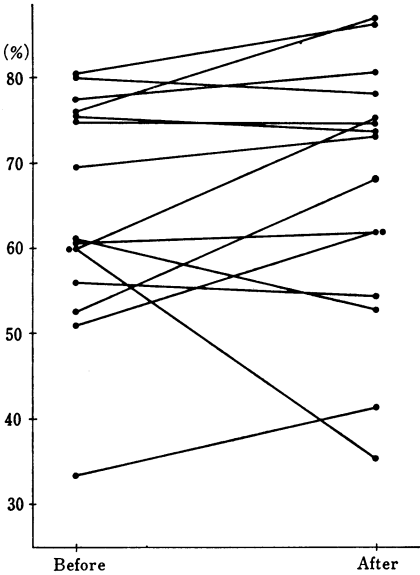


Table 3 Correlation between movements of urinary pathogens and sensitivity of GM

Sensitivity to GM	Bacteriological Effect	Disappearance	Persistence	Superinfection
+++		1		1 *
++		3	4 **	
+		1	1	2
-		3	5	4

Note:
* Intestinal flora like organism (Bacterial count: <10³cells/ml urine)
** A remarkable decrease of bacterial count (>10³cells/ml) in urine were observed in 2 out of 4 cases.

った事は注目される (*Serratia* 2株, *Citrobacter*, *Ps. cepacia*)。
なお GM に感受性を示す菌株が9株, 36%と低率であった事は GM に耐性を示す尿路感染菌の増加を裏づける。検査値の異常については PSP 15分値の低下が, 15例中4例に認められた事は注目される。1例は術後の影響が十分考えられるが, 他の3例は低下の原因が, はっきりしない。本剤が腎毒性を有するアミノ糖系抗生物

質である事を考えると, 今後の十分な注意が必要と思われる。

VI. ま と め

- 1. 1971年1月より1972年6月迄の間に, 九大病院泌尿器科および九州厚生年金病院泌尿器科に入院した慢性複雑性尿路感染症例21例に Sisomicin を投与した。
- 2. Sisomicin は1回50ないし 75 mg を朝夕1回ずつ, 連続5ないし6日間投与した。
- 3. 著効3例, 有効3例, やや有効6例, 無効8例, 判定不能1例で有効率は30%であった。
- 4. 細菌学的には25菌株中13菌株が消失しており消失率は52%であった。
- 5. 副作用は3例に注射部疼痛を認めた。
- 6. 検査値の異常については, PSP 15分値の低下を15例中4例に認めた。その他, 貧血1例, GOT, GPT の上昇1例, BUN の上昇1例, クレアチニンの上昇1例を認めた。

文 献

1) 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. Antibiotics 23 : 551~554, 1970

2) 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

3) WAITZ, J. A.; E. L. MOSS, Jr., C. G. DRUBE & M. J. WEINSTEIN: Comparative Activity of Sisomicin, Gentamicin, Kanamycin and Tobramycin. Antimicrob. Agents and Chemoth. 2: 431~437, 1972

4) CROWE, C. C. & E. Sanders: Sisomicin-Evaluation *In Vitro* and Comparison with Gentamicin and Tobramycin. Antimicrob. Agents and Chemoth. 3: 24~28, 1973

5) REIMANN, H.; D. J. COOPER, A. K. MALLAMS, R. S. JARET, A. YEHAASKEL, M. KUGELMAN, H. F. VERNAY & D. SCHUMACHER: The Structure of Sisomicin, A Novel Unsaturated Aminocyclitol Antibiotic from *Micromonospora Inyoensis*. J. Org. Chem. 39: 1451~1457, 1974

6) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 稗田定, 武居哲朗, 百瀬俊郎: Gentamicin (GM) による尿路感染症の治療。Jap. J. Antibiotics 29: 309~317, 1976

7) 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 COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

TETSURO TAKESUE, JOICHI KUMAZAWA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

TETSUO OMOTO, SADAMU HIEDA and HITOSHI YAMAWAKI

Department of Urology, Kyushu Kosei Nenkin Hospital

1. Sisomicin was applied to 21 patients with chronic complicated urinary tract infections, hospitalized at the Department of Urology of Kyushu University and Kyushu Kosei Nenkin Hospital from January, 1976 to June, 1977.
2. All patients received intramuscular injections of 50 or 75 mg t.i.d., for 5 or 6 consecutive days.
3. Results were "excellent" in 3, "good" in 3, "fair" in 6, "poor" in 8 and "unknown" in 1 patient, (30.0% "effective" rating).
4. Causative organisms were eradicated in 13 out of 25 isolated strains (52%).
5. Pain at the injection sites was reported by 3 patients.
6. Abnormalities in laboratory examinations were reduction of PSP (at 15 min.) in 4 out of 15, anemia in 1, elevation of GOT and GPT in 1, elevation of BUN in 1 and elevation of serum creatinine in 1 patient.