

Sisomicin の産婦人科領域における臨床応用

松田静治・丹野幹彦・柏倉 高・松本治朗

順天堂大学医学部産婦人科教室

江東病院産婦人科

Sisomicin は米国シェリング社で開発された Gentamicin (GM) に類似した新しいアミノ配糖体系抗生剤で *Micromonospora inyoensis* より産生されたものである¹⁾。

本剤は広範囲の抗菌スペクトルを有し、抗菌作用、吸収、排泄態度（主な排泄臓器は腎）、毒性などは他のアミノ配糖体系薬剤とはほぼ同様であるが、その特徴として殺菌作用の強いことが指摘されているほか^{2,3)}、第8脳神経障害がこの系統の抗生剤のなかでは軽度なことが認められている⁴⁾。

われわれは本剤の産婦人科領域感染症に対する有効性を検討する目的で、尿路、性器感染症を対象に臨床効果を検討するほか抗菌力試験を併せ行なったので、以下その成績を報告する。

I. 抗菌力試験

尿路、性器（子宮、膣、ダグラス窩）および各種化膿巣から分離した *Escherichia coli* 26株 *Klebsiella* 15株、*Proteus mirabilis* 8株、*Pseudomonas aeruginosa* 20株、*Staphylococcus aureus* 14株に対する本剤の MIC

を化学療法学会標準法によって測定し、GM との比較を試みた。今回の成績は、原液100倍稀釈の実験条件で表1の如く、本剤の抗菌作用は *E. coli*, *Klebsiella* においては MIC の peak がそれぞれ 0.78 μ g/ml, 0.39 μ g/ml にあり GM とほぼ同様の感受性効果が得られ、*Proteus mirabilis* では MIC 1.56 μ g/ml 以下で発育が阻止された。さらに *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は1～2管程度 GM より低い結果（MIC の peak は 1.56 μ g/ml）が得られ、この点より本剤の *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力の強いことが窺われた。なお *Staphylococcus aureus* では全株（14株）共 Sisomicin の MIC は 0.19 μ g/ml でこの場合も GM と同様の感受性分布を示した。

II. 臨床成績

Sisomicin を産婦人科領域における骨盤内感染症尿路感染症、計14例に使用した。投与方法は1日量 100～150 mg で1日2～3回筋注した。成績は表2～表4に示す通りである。

1. 骨盤内感染症

Table 1 Susceptibility of clinical isolates

<i>E. coli</i>		×100 μg/ml									
	No. of strains	MIC	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
Sisomicin	26		6	14	5	1					
Gentamicin			6	12	7	1					
<i>Klebsiella</i>											
Sisomicin	15		8	6	1						
Gentamicin			9	4	2						
<i>Proteus mirabilis</i>											
Sisomicin	8		1	6	1						
Gentamicin				5	3						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>											
Sisomicin	20		2	4	9	4	1				
Gentamicin				3	6	9	2				

Table 2 Clinical results with Sisomicin (Pelvic Infections)

No.	Name	Age	Diagnosis				Clinical course	Results	Side effects
				Daily dose (mg)	Day	Total dose (mg)			
1	U.K.	45	Infectious abortion (Uterin myoma) (Pyosalpinx)	150	5	750	40°C 39 38 ↓ culture ↓ culture ↓ operation Lower abdominal pain → (-) Stinking lochia Tenderness of uterus ↘ Uterus : <i>E.coli</i>(++) <i>Coryneb.</i>(+) → <i>Entero.</i>(+)	+	-
21	H.S.	28	Endometritis post abortum (Pyometra)	100	5	500	40°C 39 38 ↓ Cervical drainage ↓ culture ↓ culture Tenderness of uterus ↘ Uterus : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> → (-)	+	-
3	T.O.	24	Lochiometra	150	5	750	40°C 39 38 ↓ culture ↓ culture Tenderness of uterus ↘ Stinking lochia → (-) Uterus : <i>E.coli</i>, <i>P.mirabilis</i> <i>Enterob.</i>	+	-

感染流産，分娩後の子宮内感染3例に本剤1日量 100～150 mg を5日間筋注した成績は全例に効果が認められた。効果判定基準は本剤投与により細菌学的効果が認められ，かつ主要自他覚所見が3日以内に改善し，その後治癒した場合を有効と判定した（表2）。

症例1：子宮筋腫を合併せる妊娠3ヶ月の感染流産例で38℃台の発熱，下腹痛を訴え，子宮体部の圧痛と悪臭帯下が認められた。CEZ 1日2.0 g 3日の投与でも解熱せず，局所々見の改善もみられぬため本剤を投与した。本剤による治療前の子宮内培養では *E. coli* (++) が分離されている。治療経過は Sisomicin 投与後3日で解熱をみ，子宮体部の圧痛は軽快し，帯下の所見も改善された。よって本剤有効と判定したが，5日間の治療後子宮内培養のうえでは *E. coli* は消失し *Enterococcus* が少数分離された。本例ではその後子宮全摘術を施行したが，この際同時に感染流産よりの上行性感染を疑わせる左付属器溜膿腫（患側剔除）（培養陰性）の合併が認められた。なお子宮内よりの *E. coli* における Sisomicin の MIC は 0.78 μg/ml で CEZ の Disc 感受性は（-）であった。

症例2：某医の許で妊娠2ヶ月の人工妊娠中絶術後の子宮内感染（子宮内膜炎）である。当科入院時子宮は下

驚卵大で体部圧痛があり，子宮溜膿腫が予測された。ドレナージによる排膿を試みるほか早速 Sisomicin を投与したが子宮内培養では *Pseudomonas aeruginosa* が単独に分離（Sisomicin の MIC 1.56 μg/ml）されていたものが，治療3日後には本菌は証明されていない。結局本例は本剤投与による自他覚所見より有効と判定した。

症例3：帝切術後の産褥悪露溜例である。術後発熱つづき，子宮体部の圧痛と悪臭悪露の排出があり，CEZ で効果なく本剤を1日 150 mg 投与したところ4日後に解熱し，悪露所見も漸次改善し，子宮内からの *E. coli* (MIC 0.78 μg/ml) と *Proteus mirabilis* (MIC 0.78 μg/ml) は消失した（*Enterococcus* が少数分離される程度）。

2. 尿路感染症

尿路感染症11例に本剤を使用した。対象は基礎疾患や合併疾患を有する所謂複雑性の尿路感染6例や急性尿路感染症などである。本剤の1日量は100～150 mg で，投与日数は4～7日，総量は400～900 mg に及んだ。起炎菌の内訳は複雑性のものでは *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* などが分離され，急性単純性尿路感染とことなり *E. coli* の分離頻度が極めて低いことが特徴的である。

Table 3 Clinical results with Sisomicin (Chronic complicated UTI)

No.	Name	Age	Diagnosis	Isolates	Dose			Clinical course	MIC	Re- sults	Side effects
					Daily dose (mg)	Days	Total dose (mg)				
1	F. T.	41	Cystitis (Post-op. of cervical cancer)	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i> ($>10^8$)	100	5	500	Residual sensation Pollakiuria 4 days after elimination of causative organisms, <i>Ps. aeruginosa</i> (+)	1.56	+	—
2	M. U.	58	Cystitis (Post-ope. of ovarian tumor)	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^8)	150	6	900	Pyretolysis, Urinary sed. improved Causative organism eliminated	3.12	++	—
3	K. K.	35	Cystitis (Post tubotomia)	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^8)	150	5	750	Residual sensation Pollakiuria $\rightarrow$ (-) Causative organism eliminated	1.56	++	—
4	S. S.	34	Cystitis (Puerperium Toxicemia of pregnancy, Hydrone- phrose)	<i>Klebsiella</i> (10^8)	150	6	900	ditto Colony count	0.78	+	—
5	C. H.	29	Pyelonephritis (Renal stone)	<i>P. mirabilis</i> (10^8)	100	5	500	2 days after, pyretolysis Cli. symptoms $\rightarrow$ (-) Causative organism eliminated	0.78	++	—
6	H. I.	56	Chronic cystitis (Uterine prolapse)	<i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> (10^4)	100	4	400	Residual sensation unchanged Causative organism persisted		—	—

Table 4 Clinical results with Sisomicin (UTI)

No.	Name	Age	Diagnosis	Isolates	Dose			Clinical course	MIC	Re- sults	Side effects
					Daily dose (mg)	Days	Total dose (mg)				
1	Y. T.	27	Pyelonephritis (Puerperium)	<i>E. coli</i> ($>10^8$)	150	5	750	Pyretolysis Urinary sed. improved Causative organism eliminated	1.56	++	—
2	K. T.	28	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> ($>10^8$)	100	7	700	ditto	0.78	+	—
3	K. Y.	26	Pyelonephritis (Post-ope. of ovarian tumor)	<i>E. coli</i> ($>10^8$)	100	6	600	Pyretolysis 2 days after, Causative organism eliminated	0.78	++	—
4	K. A.	32	Chronic cystitis	<i>E. coli</i> ($>10^8$)	150	5	750	Trias (+) $\rightarrow$ (-)	1.56	++	—
5	H. S.	42	Chronic cystitis (Chorionepi- thelioma)	<i>Ps. aeruginosa</i> ($>10^8$)	100	6	600	Residual sensation (-) Colony count	3.12	+	—

臨床効果の判定は尿中細菌の消失、自覚症状の改善、尿沈渣所見によつてくだし、特にすべての症状が消失したものを著効と判定した。

i) 複雑性尿路感染症

子宮頸癌、卵巣腫瘍、腎結石、水腎症などの基礎疾患を有する対象例の内訳は膀胱炎5例、腎盂腎炎1例で、このうち術後の感染例(3例)はいずれも Cephalosporin 剤の投与を受けていたものである(表3)。

検出菌には表3の如く、各種の菌が認められているが、本剤の効果は著効3例、有効2例、無効1例であった。細菌学的効果としては有効以上の5例中4例には2～3日以内に菌消失がみられている。

以上各症例につき略述すると症例1の子宮頸癌術後の膀胱炎(起炎菌 *E. coli*, *Citrobacter*)では本剤投与により膀胱症状が改善され、尿中菌の消失をみるも治療後4日目に再び尿中より *Pseudomonas aeruginosa* の出現(菌数 $<10^5$ /ml)をみた。然し本菌も6日後には消失した。症例2, 3は *Pseudomonas aeruginosa* が分離された膀胱炎であるが、2例共治療3日後には尿中菌が消失した(起炎菌に対する Sisomicin の MIC は $1.56 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$) 症例4は *Klebsiella* (MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$) による産褥膀胱炎(妊娠中毒症、水腎症合併)で本剤6日の投与で有効、症例5は腎結石症を再三繰返す腎盂腎炎で本剤投与2日後に解熱、4日後に起炎菌である *Proteus mirabilis* の消失をみたが、症例6の子宮脱を合併した膀胱炎は投与4日後も菌消失をみず、無効と判定した。

ii) その他の尿路感染症

急性の腎盂腎炎3例と慢性膀胱炎の2例に本剤を投与した。腎盂腎炎の起炎菌はすべて *E. coli* (MIC $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$) で1日 $100 \sim 150 \text{ mg}$ 5～7日間の投与で全例に Sisomicin の効果が認められた(著効2例、有効1例)。慢性膀胱炎(*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* 分離)の2例では5～6日間の投与で本剤は著効乃至有効の結果を得た(表4)。

iii) 尿路感染症に対する成績のまとめ

以上尿路感染症11例に対する Sisomicin の成績を総括すると著効6例、有効4例、無効1例で、本剤の有効率は90.9%になる。分離菌別効果をみると、*Pseudomonas aeruginosa* の分離された3例は全例が有効、*Proteus mirabilis* では2例中1例が有効、*E. coli* による

5例と *Klebsiella* による1例もいずれも有効であった。

そのほか複雑性及び慢性尿路感染症(膀胱炎7例、腎盂腎炎1例)を例にとり、本剤1日投与量別の有効率を比較すると、1日 150 mg 投与群で100% (4例共有効)、 100 mg 投与群では75% (4例中3例有効)の結果が得られている。

3. 副作用

注射に伴う局所の硬結、発赤を残すものはみられず、本剤投与による副作用の出現は特に認めていない。また一部の症例で投与前後の肝機能(S-GOT, S-GPT, A1-Pなど)、腎機能(BUN, 尿蛋白など)を検討したが、特に異常所見を認めなかった。

III. む す び

Sisomicin について産婦人科領域の尿路感染症、性器感染症に関する臨床的検討を抗菌力試験とともに試み、次の結果を得た。

1. 臨床分離株に対する Sisomicin の感受性態度は GM と類似しているが、*Pseudomonas* に対しては MIC が多少低い結果が得られた。

2. 産婦人科領域における臨床応用として、本剤を骨盤内感染症、尿路感染症計14例に使用し、子宮内感染の3例は全例有効、尿路感染症では11例中10例有効率90.9%の成績を得た。

3. 本剤投与により特記すべき副作用は認めていない。

文 献

- 1) REIMANN, H.; D. J. COOPER & A. K. MALLAMS, et al.,: The structure of sisomicin, a novel unsaturated aminocyclitol antibiotic from *Micromonospora inyoensis*. J. Org. Chem. 39: 1451~1457, 1974
- 2) WAITZ, J. A.; E. L. MOSS & C. G. DRUBE, et al.,: Comparative activity of sisomicin, gentamicin, kanamycin and tobramycin. Antimicrob. Agents and Chemother. 2: 431~437, 1972
- 3) CROWE, C. C. & E. SANDERS: Sisomicin evaluation *in vitro* and comparison with gentamicin and tobramycin. Antimicrob. Agents and Chemother. 3: 24~28, 1973
- 4) 第25回日本化学療法学会総会シンポジウム "Sisomicin" 1977年6月

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SISOMICIN

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO, TAKASHI KASHIWAKURA and JIRO MATSUMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

The antibacterial activity of Sisomicin, its therapeutic efficacy in obstetrical and gynecological infections and its side effect were investigated.

1. In sensitivity tests of Sisomicin against clinical isolates, its antibacterial activity was assessed to be similar to that of GM. The MIC of Sisomicin against *Pseudomonas aeruginosa* were slightly lower than those of GM.

2. Sisomicin was administered to 14 patients with pelvic or urinary tract infections in a daily dosage of 100-150 mg. Clinical responses were "good" in 3 patients with pelvic infections and in 10 out of 11 cases with urinary tract infections, ("Effective" rate: 90.9%.)

3. Side effect were not observed. Local tolerance at the site of injection was good.