

耳鼻咽喉科領域における Sisomicin に関する基礎および臨床的研究

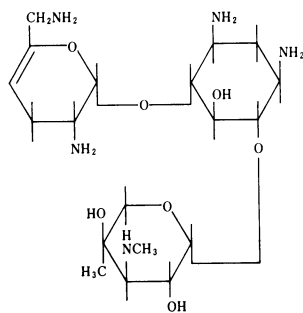
岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

諸種の感染症の病原菌は、近年生体宿主側の条件、化学療法剤の普及乱用などにより従来病原菌とみなされていたものも含め耐性ブドウ球菌、緑膿菌、変形菌、大腸菌、クレブシエラを初めとしてセラチア、プロビデンスア、アシネトバクターなどの種々の細菌が加わり感染症の病態を複雑にさせている。したがって、今後開発される化学療法剤は、これら病原菌に対して強力な抗菌作用を発揮し、吸収排泄がすぐれ、各臓器組織への移行が良好であり、しかも毒性の軽微な新規のすぐれた抗生物質の出現がのぞまれるわけである。

新抗生物質 Sisomicin は、米国シュering社の研究陣により放線菌の1種である *Micromonospora inyoensis* から分離産生された新しい Aminoglycoside 系抗生物質として開発されたものである。

Fig. 1 Chemical structure of Sisomicin



新抗生物質 Sisomicin の物理化学的性状に関しては、水易溶であり、pH 2～10 の範囲内で少なくとも30分間煮沸しても安定な物質とされている。Sisomicin の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおり、Gentamicin C1a にきわめて類似した構造といえる。また、Sisomicin の分子式は、 $C_{19}H_{37}N_6O_7$ で表わされ、その分子量は447.269と算定されている。Sisomicin の毒性に関しては、動物実験で急性および慢性毒性試験の結果、きわめて低毒性であり、催奇形性作用がなく、モルモットによる聴覚試験では Gentamicin (GM) より聴器毒性は弱いといわれている。

著者は、今回新 Aminoglycoside 系抗生物質 Sisomi-

cin に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度などの基礎的検討を行なうとともに、本剤を耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して臨床的に応用を試み、すぐれた治療効果がえられたので、その成績の概要を報告する。

I. 基礎的検討

新 Aminoglycoside 系抗生物質 Sisomicin について、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内移行濃度などの基礎的検討を行なった結果、つぎのような成績をおさめえた。

1) 試験管内抗菌力

i) 実験方法：Sisomicin の試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準にしたがい寒天平板希釈法で各被検菌株の最小発育阻止濃度 Minimal inhibitory concentration (MIC) を測定した。すなわち、各被検菌株の抗菌力試験培地は、Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌は、Trypto-soy broth (栄研) で 37°C 18時間培養を行ない、その培養液の 10^8 /ml 1白金耳量を前記培地に画線塗抹し、37°C 24時間孵卵器で培養後、培地上的菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定し、その接種菌の MIC 値を測定した。Sisomicin を初めとする各抗生物質の培地希釈濃度は、最高濃度を 100 μ g/ml として、以下順次2倍通減希釈を行ない、最低希釈濃度を 0.2 μ g/ml とした各薬剤の希釈系列を作製した。

抗菌力試験の被検菌株は、各研究施設から分与をうけた標準菌24株および化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌80株と病巣分離の *E. coli* 27株、*Proteus mirabilis* 22株、*Klebsiella pneumoniae* 24株および *Pseudomonas aeruginosa* 60株について抗菌力を調べた。

Sisomicin の抗菌力試験の比較抗生物質は、Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Fradiomycin (FRM), Aminodeoxykanamycin (AKM), Ribostamycin (RS-M), Kasugamycin (KSM), Lividomycin (LVDM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB) および Amikacin (AMK) など11種類の Aminoglycoside 系抗生物質と Penicillin G (PC G), Aminobenzylpenicillin

(ABPC), Carbenicillin (CBPC), Sulfobenzylpenicillin (SBPC), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OL), Leucomycin (LM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM), Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC), Oxytetracycline (OTC), Cephaloridine (CER), Cephalexin (CEX), Colistin (CL), および Polymyxin B (PL B) など17種類の既知抗生物質について MIC を測定し, Sisomicin と抗菌力を比較検討した。

ii) 実験成績：Sisomicin を初めとする各薬剤の各被検菌株に対する抗菌力試験は, 前述の実験方法にしたがい MIC を測定した。その結果, 各標準菌株の抗菌力試験成績は, Table 1 に示したとおり, *Staphylococcus aureus* group は<0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ の低い範囲内の MIC であり, *Streptococcus pyogenes* と *Streptococcus*

pneumoniae は 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。また, *Bacillus subtilis* は<0.1 $\mu\text{g/ml}$ の低い MIC であり, *Sarcina lutea* は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ となり, *Corynebacterium* は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。これら標準菌のグラム陽性菌における Sisomicin と他 Aminoglycoside 系 5 剤との抗菌力の比較では, Sisomicin が TOB, AMK, AKM, RSM などより MIC が低く, GM と同等もしくはそれ以下の MIC を示した。標準菌のグラム陰性菌に対する Sisomicin の抗菌力は, Table 2 に示したとおり, *E. coli* および *Proteus group* は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内の MIC であり, また *Klebsiella pneumoniae*, *Aerobacter aerogenes*, *Salmonella typhi* および *Shigella flexneri* などは 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の比較的低い MIC を示した。とくに, *Pseudomonas aeruginosa* は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止が可能であった。

Table 1 Antibacterial spectrum of aminoglycosides

A) Gram positive bacteria (MIC : $\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	Sisomicin	GM	TOB	AMK	AKM	RSM
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P JC-I	<0.1	0.1	0.39	0.78	0.78	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> Terashima	<0.1	0.1	0.78	1.56	0.78	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.2	0.1	0.78	0.78	0.78	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> Neuman	0.2	0.1	1.56		0.78	3.13
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	12.5		12.5	25		
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	6.25	3.13	12.5	12.5		25
<i>Streptococcus pyogenes</i> Dick	6.25		6.25	6.25		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type 3	12.5		12.5	25		
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	<0.1		0.2	0.39	0.2	0.2
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	<0.1		0.39	0.39		
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	1.56	0.1	12.5	1.56	0.1	25
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.39	0.78	0.78	1.56	3.13	1.56

Table 2 Antibacterial spectrum of aminoglycosides

B) Gram negative bacteria (MIC : $\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	Sisomicin	GM	TOB	AMK	AKM	RSM
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	1.56	0.39	3.13	3.13	6.25	3.13
<i>Escherichia coli</i> 80750	0.78		3.13	3.13		
<i>Proteus mirabilis</i> PR 4	3.13		3.13	6.25		
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	1.56		1.56	3.13		
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	1.56	0.78	3.13	3.13	12.5	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Type 22	0.39		0.78	1.56		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ST-101	0.78	0.2	0.78		1.56	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-1049	0.78	3.13	1.56		100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM-10027	0.78		0.78	1.56		
<i>Aerobacter aerogenes</i> IAM-1102	0.39		0.39	0.39		
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.39		0.78	0.78		
<i>Shigella flexneri</i> 2 a	0.78		3.13	1.56		

標準菌のグラム陰性菌に対する Sisomicin と他 5 剤との抗菌力の比較では、TOB, AMK, AKM, RAM より抗菌力がすぐれ、GM とほぼ同程度であった。Sisomicin はグラム陽性、陰性菌のいずれにも抗菌力を有する broad spectrum antibiotic である。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した *Coagulase* 陽性ブドウ球菌80株に対する Sisomicin の抗菌力は、Table 3 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ にわたる感受性分布がみられ、その MIC の peak は $0.78 \mu\text{g/ml}$ となり、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は認められなかった。Sisomicin と他 aminoglycoside 系抗生物質との抗

菌力の比較では、*Staphylococcus aureus* に対して GM, DKB, TOB などとはほとんど同程度の MIC を示したが、その他の薬剤よりは抗菌力がすぐれていた。また、Sisomicin と PC G 以下13種類の既知抗生物質との比較では、Table 4 に示したとおり、*Staphylococcus aureus* に対しては CER がもっとも感受性がよかったが、その他の12種類の薬剤よりは Sisomicin の抗菌力がまっていた。

病巣分離の *E. coli* 27株に対する Sisomicin の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性分布がみられ、とくに $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC

Table 3 Comparison of antibacterial activity of Sisomicin with that of other aminoglycosides against 80 coagulase positive *staphylococcal* strains

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Sisomicin	12	19	34	12	3					
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
FRM	19	9	16	8			1	17	2	8
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
RSM			2	13	17	19	13	6	5	5
LVDM			6	4	22	19	16	4	5	4
DKB	24	24	28	4						
TOB	19	22	32	5	2					
AMK		3	7	13	17	16	16	6	2	

Table 4 Comparison of antibacterial activity of Sisomicin with that of other antibiotics against 80 coagulase positive *staphylococcal* strains

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Sisomicin	12	19	34	12	3					
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OL	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
OTC	4	5	6	6	9	1	1			48
CP					3	8	27	8	9	25
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4

Table 5 Comparison of antibacterial activity of Sisomicin with that of other aminoglycosides against *Escherichia coli*

Drugs	No. of strains	MIC (μg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Sisomicin	27		1	8	14	2	1				
AKM	7			1	4		1				1
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
DKB	22		3	1	6	10	1		1		
TOB	27			5	13	8	1				
AMK	27		9	14	2	2					

Table 6 Comparison of antibacterial activity of Sisomicin with that of other aminoglycosides against *Proteus mirabilis*

Drugs	No. of strains	MIC (μg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Sisomicin	22			2	3	6	10	1			
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
DKB	23		1	2	11	6	3				
TOB	22			2	5	8	4	3			
AMK	19			3	3	9	2	2			

Table 7 Comparison of antibacterial activity of Sisomicin with that of other aminoglycosides against *Klebsiella pneumoniae*

Drugs	No. of strains	MIC (μg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Sisomicin	24			9	7	4	3	1			
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
DKB	10			1	9						
TOB	13		4	5	2	2					
AMK	9		5	2	1	1					

の peak が認められた。Sisomicin と他の Aminoglycoside 系抗生物質との抗菌力の比較では GM, DKB, TOB および AMK とほぼ同程度の抗菌力を示したが、他の 3 剤よりは感受性がすぐれていた。
病巣分離の *Proteus mirabilis* 22 株に対する Sisomicin の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、0.78~12.5 μg/

ml の範囲内に MIC の分布がみられ、その MIC の peak は 6.25 μg/ml に認められた。Sisomicin と他の Aminoglycoside 系抗生物質との比較では、GM, DKB, TOB および AMK などほとんど MIC が類似していたが、他の AKM, RSM, LVDM などよりは感受性がすぐれていた。

Table 8 Comparison of antibacterial activity of Sisomicin with that of other antibiotics against 60 *Pseudomonas aeruginosa* strains

Drugs	MIC (μg/ml)									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Sisomicin		3	21	18	12	4	2			
SBPC						1	2	12	15	7
CBPC							2	3	21	34
KSM							1	1	2	56
LVDM						2	1	8	17	32
CL						5	17	18	7	13
PLB			2	9	23	14	2		3	7
GM	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
DKB		8	12	22	8	10				
TOB		4	19	16	12	6	2	1		
AMK			3	5	14	7	2	2		

* SBPC : 37 strains
AMK : 33 strains

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* 24株に対する Sisomicin の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、0.78～12.5 μg/ml に感受性分布がみられ、その MIC は 0.78 μg/ml に peak が認められた。Sisomicin と他の Aminoglycoside 系抗生物質との抗菌力の比較では、AKM, RSM, LVDM より MIC が低かったが、GM, DKB, TOB および AMK より MIC が1, 2段階程度高かった。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60株に対する Sisomicin の抗菌力は、Table 8 に示したとおり、0.39～12.5 μg/ml の範囲内にわたる感受性分布がみられ、とくに 0.78～3.13 μg/ml に MIC が集中しており、その MIC の peak は 0.78 μg/ml であった。Sisomicin と他既知抗緑膿菌性抗生物質との比較では、*Pseudomonas aeruginosa* に対して GM, DKB, TOB および AMK とほとんど同程度の抗菌力であり、もしくは1, 2段階程度 MIC が低く、他の SBPC, CBPC, KSM, LVDM, CL および PL B などより感受性はすぐれていた。

2) 血中濃度

i) 実験方法：Sisomicin の血中濃度の測定対象は、健康成人（肝、腎機能正常）とヒトロ蓋扁桃肥大症、咽頭扁桃肥大症および慢性副鼻腔炎などの手術症例について組織内移行濃度測定と平行して調べた。

血中濃度の測定方法は、Sisomicin 50 mg および 100 mg 筋注を行ない、また DKB および AMK 100 mg 筋注の場合を比較対象とし、筋注後30分、1時間、2時間、4時間および6時間ごとに経時的に肘静脈から採血し、その分離血清について *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を標準菌とし、Mycin assay agar を double layer とした薄層カップ法で生物学的検定法により血中活性値を測定した。Sisomicin の血中濃度の標準曲線は、本剤の標準品を phosphate buffer (pH 7.8) で希釈した薬剤の希釈系列を作製し、100 μg/ml を最高濃度として以下順次2倍階段希釈を行ない、Sisomicin の各濃度段階の活性値を測定して標準曲線をえた。

ii) 実験成績：Sisomicin 筋注後の時間的推移は、前述の実験方法にしたがい測定した。その結果、Sisomicin

Table 9 Serum concentration of Sisomicin in normal adults (50 mg, i. m.)... cross over

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μg/ml)				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	S. H.	21	M	61.5	6.4	3.4	2.5	1.6	1.2
2	H. K.	43	F	48.5	6.0	4.0	3.2	2.7	1.4
3	M. E.	36	M	55	7.0	4.0	3.4	2.4	1.2
Average					6.5	3.8	3.0	2.2	1.3

50 mg 筋注した場合、Table 9, Fig. 2 に示したとおり、3 例平均値が筋注30分後に 6.5 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値は上昇して peak に達した。Sisomicin 筋注1時間後には、3.8 $\mu\text{g/ml}$ と活性値は減少傾向がみられ始め、2時間後には 3.0 $\mu\text{g/ml}$ と低くなり、さらに4時間後には 2.2 $\mu\text{g/ml}$ と減少したが、しかし Sisomicin 筋注6時間後にも血中活性値は 1.3 $\mu\text{g/ml}$ と有効血中濃度を測定しえた。

Sisomicin 100 mg 筋注後の血中濃度は、Table 10, Fig. 2 に示したとおり、3 例平均値が 19.3 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値が急上昇して最高値に達した。Sisomicin 筋注1時間後には、16.0 $\mu\text{g/ml}$ と活性値の減少傾向がみられ始め、2時間後には 12.3 $\mu\text{g/ml}$ と低くなり、さらに4時間後には 8.4 $\mu\text{g/ml}$ と減少したが、筋注6時間後にも 6.5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高値を測定しえた。

DKB 100 mg 筋注後の血中濃度は、Table 11 に示したとおり、3 例平均値が筋注30分後に 16.3 $\mu\text{g/ml}$ と上昇して peak に達した。DKB 筋注1時間後には 11.3 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、2時間後には 7.3 $\mu\text{g/ml}$ と低くな

Fig. 2 Comparison of serum concentration of Sisomicin in normal adults.... average of 3 cases

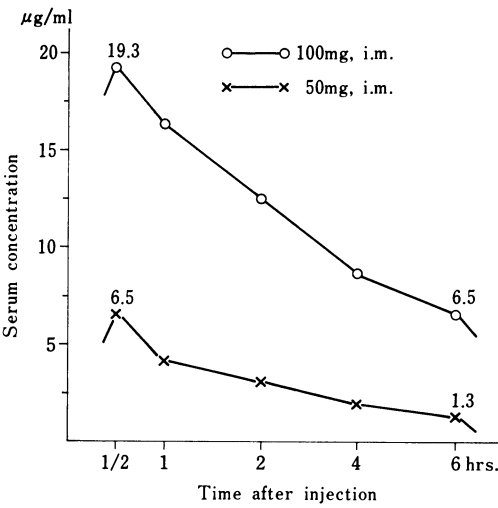


Table 10 Serum concentration of Sisomicin in normal adults (100 mg, i. m.).... cross over

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	S. H.	21	M	61.5	18	14	11	8.8	6.4
2	H. K.	43	F	48.5	19.8	18	14	9.5	6.8
3	M. E.	36	M	55	20	16	12	6.8	6.2
Average					19.3	16.0	12.3	8.4	6.5

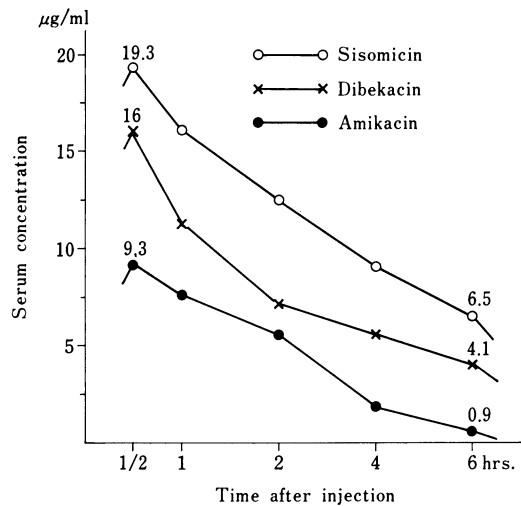
Table 11 Serum concentration of Dibekacin in normal adults (100 mg, i. m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	T. Y.	20	M	54	18	11	7	6	4.8
2	Y. T.	25	M	56	16	12	8	6	3.6
3	C. S.	25	M	49	15	11	7	4.8	4
Average					16.3	11.3	7.3	5.6	4.1

Table 12 Serum concentration of Amikacin in normal adults (100 mg, i. m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	T. K.	32	M	63.5	9	7.8	5.2	1.8	0.8
2	K. H.	46	F	42	9	6.2	5.2	2.2	1.0
3	H. S.	20	M	59.5	10	7.2	6.0	1.9	0.9
Average					9.3	7.1	5.5	2.0	0.9

Fig. 3 Comparison of serum concentration of Sisomicin with that of Dibekacin and Amikacin in normal adults (100 mg, i. m.)... average of 3 cases



り、さらに4時間後には5.6 $\mu\text{g/ml}$ と減少し、筋注6時間後には4.1 $\mu\text{g/ml}$ の活性値を測定した。

AMK 100 mg 筋注後の血中濃度は、Table 12 に示したとおり、3例平均値が筋注30分後に9.3 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値が peak に達した。AMK 筋注1時間後には

7.1 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、2時間後には5.5 $\mu\text{g/ml}$ と低くなり、さらに4時間後には2.0 $\mu\text{g/ml}$ と減少し、筋注6時間後には0.9 $\mu\text{g/ml}$ と著しく低値を示した。

Sisomicin と DKB および AMK の100 mg 筋注後の血中濃度の比較は、Fig. 3 に示したとおり、血中濃度の peak は3剤いずれも筋注30分後に認められたが、Sisomicin がもっとも高値を示し、ついでDKB、ついでAMKの順であった。また、これらの血中濃度の時間的推移は、いずれも筋注1時間後から活性値の減少傾向が認められ始め、筋注6時間後にも有効血中濃度を測定したが、その時間的消長は3剤とも類似の傾向がみられた。

3) 組織内移行濃度

i) 実験方法：Sisomicin の組織内移行濃度の測定方法は、Sisomicin 100 mg 筋注1時間後に実施した手術時に摘出採取したヒト口蓋扁桃7例と咽頭扁桃1例および上顎洞粘膜4例の切除組織片の各1 gを磨碎乳化させた。この組織乳化液は、phosphate buffer (pH 7.8) で5倍希釈を行ない、18時間氷庫保存で浸漬させ、その遠沈上清液を前述の血中濃度の場合に準じ、薄層カップ法による生物学的検定法で組織内活性値を測定した。また、Sisomicin 100 mg 筋注後の口蓋扁桃組織の Biophotography は、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃の組織片を組織内移行濃度測定時の寒天平板上に、その時点に採取した血清と組織抽出上清液を注入したカップを同時に

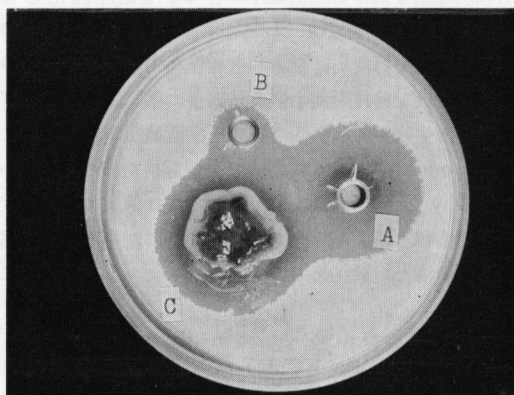
Table 13 Comparison of concentration of Sisomicin in serum with that in tissues (one hour after intramuscular injection of Sisomicin 100 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues level ($\mu\text{g/g}$)
1	U. S.	10	F	46	Palatine tonsilla (R)	12.5	1.0
2	U. S.				Palatine tonsilla (L)	12.5	1.5
3	S. M.	29	M	84	Palatine tonsilla (R)	13	1.7
4	I. K.	35	M	57	Palatine tonsilla (L)	14	3.0
5	H. K.	43	F	48	Palatine tonsilla (L)	18	1.0
6	T. K.	7	M	23	Palatine tonsilla (R)	16	1.6
7	T. K.				Palatine tonsilla (L)	16	1.5
Average						14.6	1.6
1	T. K.	7	M	23	Pharyngeal tonsilla	16	2.3
1	M. E.	36	M	55	mucous membrane of maxillary sinusitis (R)	16	1.4
2	M. E.				mucous membrane of maxillary sinusitis (L)	16	1.6
3	S. M.	29	M	84	mucous membrane of maxillary sinusitis (R)	13	1.7
4	S. H.	21	M	62	mucous membrane of maxillary sinusitis (R)	16	1.4
Average						15.3	1.5

載せ、18時間氷庫保存により拡散後、さらに24時間孵卵器内で培養して Sisomicin 含有組織片の周縁に枯草菌発育の阻止状態を肉眼的に観察した。

ii) 実験成績：Sisomicin 100 mg 筋注後の組織内移行濃度は、前述の実験方法により測定した結果、Table 13 に示したとおり、ヒトロ蓋扁桃7例平均の組織内活性値は $1.6 \mu\text{g/g}$ を測定し、そのさいの血清濃度は $14.6 \mu\text{g/ml}$ であった。また、咽頭扁桃1例の組織内移行濃度は、 $2.3 \mu\text{g/g}$ の活性値を測定し、その時点における血清濃度は $16 \mu\text{g/ml}$ であった。上顎洞粘膜4例の組織内濃度は、 $1.5 \mu\text{g/g}$ の活性値を測定し、その時点の血清濃度は $15.3 \mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 4 Biophotography of Sisomicin
(One hour after a single intramuscular
injection of Sisomicin 100 mg)



A : Serum B : Tissue
C : Palatine tonsilla

ヒトロ蓋扁桃組織の Biophotography は、Fig. 4 に示したとおり、薄層カップ法における枯草菌培養後の寒天平板上に載せた組織片の周縁に明らかに血清および組織抽出上清液を注入したカップの周縁と同様に菌発育阻止状態を現わす透明帯像を観察することができた。

III. 臨床的検討

Table 14 Disease treated with Sisomicin

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media	2	2	4
Furuncle of the ear or nose	1	2	3
Acute lacunar tonsillitis	8	13	21
Peritonsillar abscess	1	1	2
Total	12	18	30 cases

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して新 Aminoglycoside 系抗生物質 Sisomicin の筋注療法を行ない、その臨床治療効果を検討した。

1. 使用対象および方法：耳鼻咽喉科領域における急性感染症、すなわち、Table 14 に示したとおり、急性化膿性中耳炎4例、耳・鼻竇3例、急性腺窩性扁桃炎21例および扁桃周囲膿瘍2例、総計30例（男12例、女18例）を Sisomicin 筋注療法の使用対象とした。

Sisomicin の使用方法は、通常、成人の場合、Sisomicin 1日1～2回、100～200 mg 筋注を行ない、小児の場合は、1日1回 50～100 mg を筋注した。

なお、Sisomicin 筋注療法にさいして、感染病巣所の膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行ない、その分離菌の MIC を測定して臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。

また、Sisomicin 筋注時の臨床的副作用の発現の有無を観察するとともに、Sisomicin 筋注前後の血清電解質 (Ca, Na, Cl, K), 肝機能 (ZTT, TTT, GOT, GPT) および Audiogram (気導, 骨導) におよぼす影響について検討を行なった。Sisomicin 単独の治療効果を検討する関係上、本剤の筋注療法中には他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2. 治療効果の判定基準：Sisomicin 筋注による治療効果の判定基準は、いちおう、便宜的に著効、有効、やや有効および無効の4段階に区分判定した。すなわち、Sisomicin 筋注5日以内に全身状態回復し、感染病巣の菌培養陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを Excellent 著効 (卅), 同様な状態が10日以内に治癒したものを Good 有効 (卅), Sisomicin 筋注療法開始後10日以上治癒に日数を要したものを Fair やや有効 (+), Sisomicin 筋注療法開始後症状の改善治癒傾向のまったく認められなかったものを Poor 無効 (一) と判定した。

3. 治療成績：耳鼻咽喉科領域の4種類の代表的な急性感染症に対して、前述の使用条件にしたがい筋注療法を行ない、Sisomicin 筋注療法の臨床治療効果を検討した結果、その治療成績は、Table 15, 16 に示したとおりとなったが、以下 Sisomicin 筋注療法の各疾患別について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患4例に対して Sisomicin を1日1回 50～100 mg 筋注療法を行なった結果、Table 15 に示したとおり、耳痛、耳内閉塞感、耳漏などの軽快消失、菌培養陰性化などは平均3日を要し、難聴、鼓膜の穿孔、発赤などは平均5日で消退治癒した。本治験4症例の耳漏中からすべて *Staphylococcus aureus* を分離同定し、その MIC は $<0.2\sim0.78 \mu\text{g/ml}$ であ

Table 15 Therapeutic results of Sisomicin (No. 1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (μg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
1	N. T.	27	M	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	<0.2	100	5	500	3	5	—	⦿
2	C. K.	9	F	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	<0.2	50	6	300	3	6	—	⦿
3	Y. T.	7	M	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	0.39	50	4	200	2	4	—	⦿
4	R. A.	16	F	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	0.78	100	4	400	2	4	—	⦿
5	W. T.	9	F	Furuncle of the ear	<i>Staph. aureus</i>	0.39	50	4	200	2	4	—	⦿
6	F. T.	12	F	Furuncle of the ear	<i>Staph. aureus</i>	1.56	100	4	400	3	6	—	⦿
7	K. M.	60	M	Furuncle of the nose	<i>Staph. aureus</i>	0.39	100	4	400	2	5	—	⦿
8	K. S.	40	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i>	6.25	100	9	900	4	9	—	⦿
9	Y. T.	13	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i>	12.5	100	5	500	3	6	—	⦿
10	Y. M.	32	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i>	3.13	100	13	1,300	5	13	—	+
11	S. H.	31	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i>		100	3	300	3	5	—	⦿
12	Y. M.	33	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	6.25	100	4	400	2	4	—	⦿
13	H. K.	46	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	6.25	100	5	500	3	5	—	⦿
14	T. K.	31	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	12.5	100	5	500	3	5	—	⦿
15	E. K.	20	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	25	100	6	600	3	6	—	⦿

Table 16 Therapeutic results of Sisomicin (No. 2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
16	T. K.	23	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	6.25	100	6	600	3	6	—	+
17	U. T.	31	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	3.13	100	3	300	2	4	—	+
18	R. K.	22	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	3.13	100	7	700	3	7	—	+
19	T. K.	30	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>		100	3	300	2	4	—	+
20	S. S.	32	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	0.2 100	100	5	500	3	5	—	+
21	N. N.	45	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	0.39	100	5	500	3	5	—	+
22	T. T.	40	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	<0.2	100	4	400	3	5	—	+
23	K. M.	27	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	0.78 100	100	3	300	2	4	—	+
24	T. S.	26	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. pyogenes</i>	0.39 6.25	100	3	300	2	4	—	+
25	Y. Y.	46	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. pyogenes</i>	0.78 3.13	100	5	500	3	5	—	+
26	K. E.	27	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Haemophilus</i>	6.25	100	3	300	2	4	—	+
27	U. N.	25	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	0.39	100	3	300	2	4	—	+
28	H. C.	31	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Enterococcus</i>		100	4	400	2	4	—	+
29	T. N.	27	F	Peritonsillar abscess	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. pyogenes</i>	0.2 6.25	200 100	4 3	1,100	4	7	—	+
30	K. S.	33	M	Peritonsillar abscess	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	6.25	100	8	800	4	8	—	+

った。

本疾患 4 例の治療効果は、著効 3 例および有効 1 例の結果がえられた。

ii) 耳・鼻竇：本疾患 3 例に対して Sisomicin 1 日 1 回 50~100 mg 筋注療法を行なった結果、Table 15 に示したとおり、疼痛軽快、排膿停止、菌培養陰性化に平均 2 日を要し、局所の発赤、腫脹が平均 5 日で消退治癒した。本症例の膿汁中からすべて *Staphylococcus aureus* を分離同定し、その MIC は 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本疾患 3 例の Sisomicin の治療効果は、著効 2 例および有効 1 例の結果がえられた。

iii) 急性腺窩性扁桃炎：本症 21 例に対して Sisomicin 1 日 1 回 100 mg 筋注療法を行なった結果、Table 15, 16 に示したとおり、咽頭痛、燕下痛軽快、下熱、口蓋扁桃の膿栓子などは筋注療法開始後平均 3 日で消失し、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは平均 5 日で消退治癒した。扁桃の膿栓子から *Staphylococcus aureus* + *Streptococcus pyogenes* 2 例、*Streptococcus pyogenes*

4 株、*Streptococcus pyogenes* + *Neisseria* 8 例、*Streptococcus pyogenes* + *Haemophilus* 1 例、*Staphylococcus aureus* + *Enterococcus* 6 例を分離同定し、その各分離菌の MIC は *Staphylococcus aureus* と *Streptococcus pyogenes* が $<0.2\sim25\ \mu\text{g/ml}$ の範囲内であり、*Enterococcus* が 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

本疾患 21 例の Sisomicin の治療効果は、著効 14 例、有効 6 例およびやや有効 1 例の成績がえられた。

iv) 扁桃周囲膿瘍：本症 2 例に対してあらかじめ膿瘍切開を行ない、Sisomicin 1 日 1~2 回 100 mg 筋注療法を行なった結果、Table 16 に示したとおり、咽頭痛、燕下痛、発熱、排膿などは 4 日で軽快消退し、局所の発赤、浮腫、腫脹、切開創閉鎖などは 7 日で消失治癒した。切開創の膿汁中から *Staphylococcus aureus* + *Streptococcus pyogenes* 1 例、*Streptococcus pyogenes* + *Neisseria* 1 例を分離同定し、その分離菌の MIC は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本疾患に対する Sisomicin の治療効果は、2 例とも

Table 17 Efficacy of Sisomicin classified by diseases

Diagnosis	Efficacy				Total
	Excellent (++)	Good (+)	Fair (+)	Poor (-)	
Acute purulent otitis media	3	1			4
Furuncle of the ear or nose	2	1			3
Acute lacunal tonsillitis	14	6	1		21
Peritonsillar abscess		2			2
Total	19 29 cases	10 96.7%	1		30 cases

Table 18 Efficacy of Sisomicin classified by species of bacterial isolates

Bacterial isolate	Efficacy				Total
	Excellent (++)	Good (+)	Fair (+)	Poor (-)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2			7
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	2	1			3
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus</i>	6				6
<i>Streptococcus pyogenes</i>		3	1		4
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	1				1
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	5	4			9
Total	19	10	1		30 cases

有効な成績がえられた。

以上、Sisomicin 筋注療法の各疾患別治療効果は、Table 17 に示したとおり、Sisomicin 筋注30例のうち著効19例、有効10例およびやや有効1例の結果がえられ、その有効率は著効、有効例を合算すると29例96.7%の良好な治療成績であった。

Sisomicin 筋注療法の分離菌別治療効果は、Table 18 に示したとおり、感染病巣から *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性球菌

を分離した症例に有効例が認められた。

また、Sisomicin 筋注例の臨床治療効果と病巣分離菌の薬剤感受性 (MIC) との関係は、Fig. 5 に示したとおり、*Staphylococcus aureus* および *Streptococcus pyogenes* の分離例は MIC 値と合致していたが、*Enterococcus* の分離例では MIC 値が高いにもかかわらず臨床効果は著効となり合致しなかった。

v) 副作用：新 Aminoglycoside 系抗生物質 Sisomicin を耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症30例に対して1日1～2回、50～200 mg、3～13日間にわたり筋注療法を行なったが、とくに Sisomicin 筋注にさいして臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかった。

なお、本剤の治療対象5例について Sisomicin 1日1～2回、100～200 mg を3～8日間にわたり筋注療法を行なった前後の肝機能 (ZTT, TTT, GOT, GPT) および血清電解質 (Na, Ca, Cl, K) の検査成績の比較では、Fig. 6, 7 に示したとおり、とくに病的変動値は認められなかった。また、Sisomicin 筋注療法前後の聴力検査 (気導、骨導) 成績におよぼす影響について比較検討した結果、Fig. 8, 9 に示したとおり、(図は気導値だけを記載したが) Sisomicin 1日1回 100 mg を6～7日間筋注前後の Audiogram にはなんら悪影響をおよぼさなかった。

Fig. 5 Interrelation between MIC and the clinical response of Sisomicin

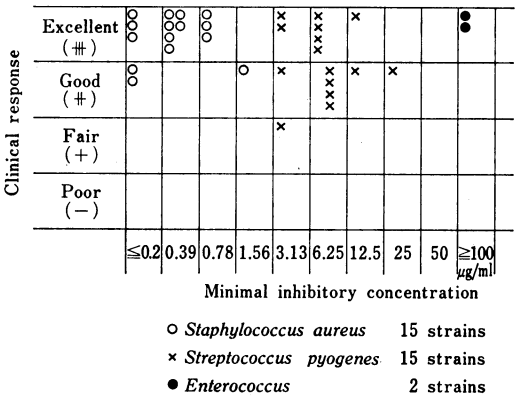


Fig. 6 Influence of Sisomicin on liver function

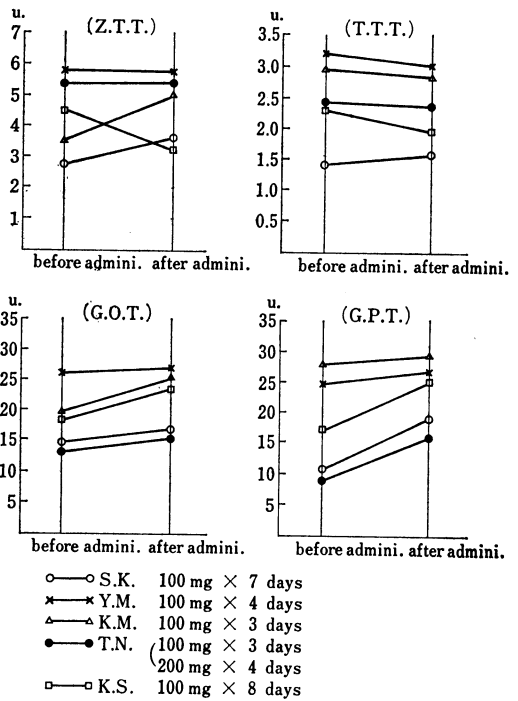


Fig. 7 Influence of Sisomicin on serum electrolyte level

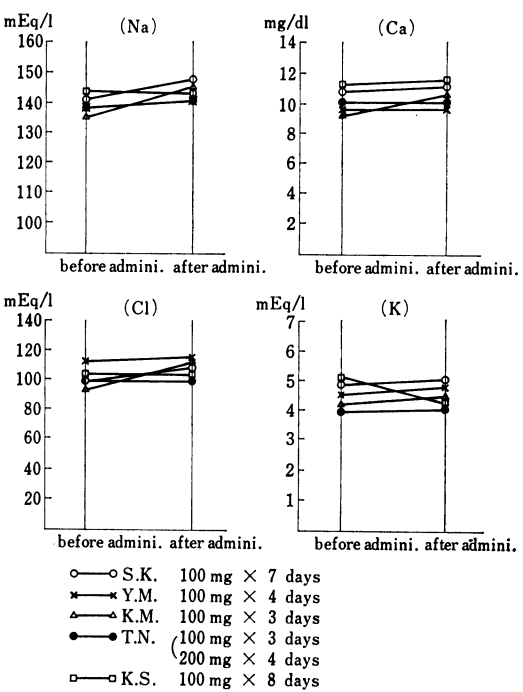


Fig. 8 Audiogram of T. K. 23 y. M.

No. 1

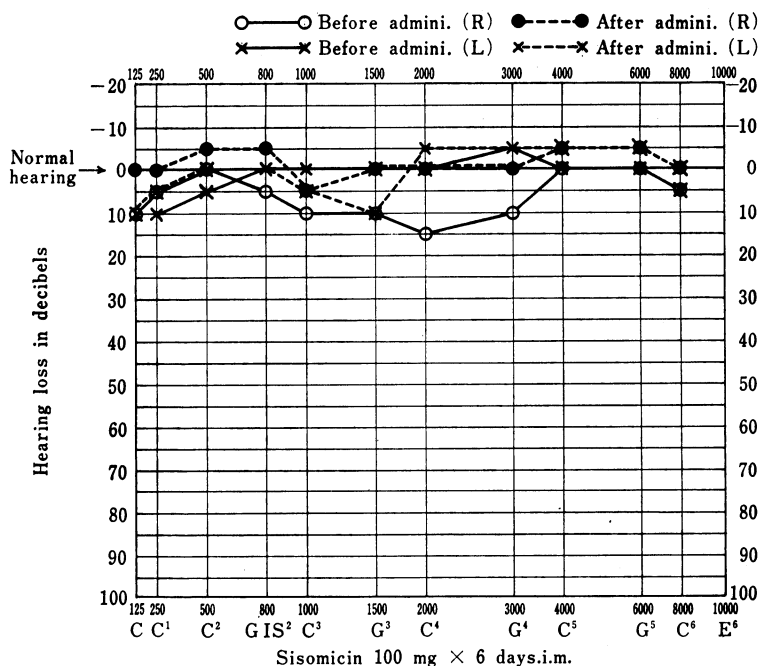
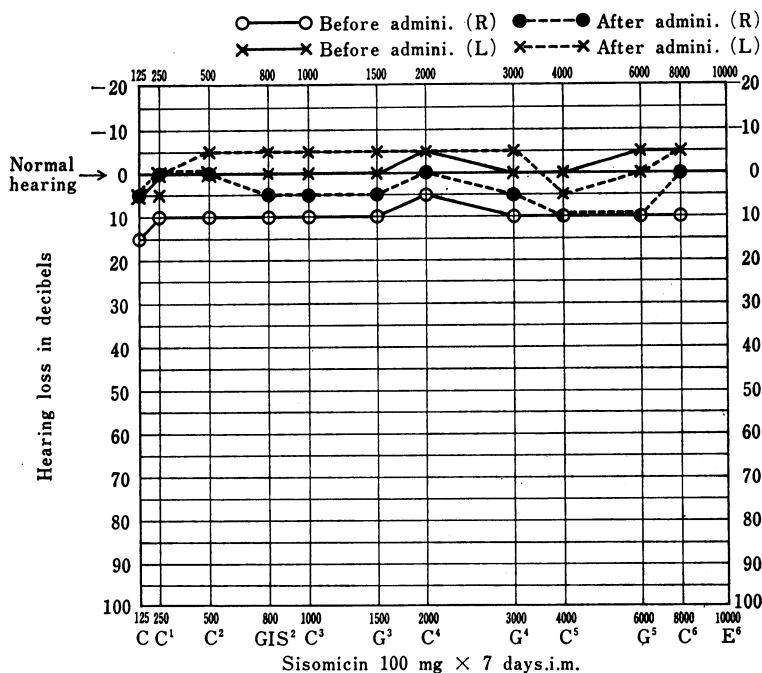


Fig. 9 Audiogram of R. K. 22 y. M.

No. 2



IV. 総括ならびに考按

最近の抗生物質の研究は、ほとんどが既存の薬剤から化学的合成により誘導開発される傾向が強くなり、とりわけ Penicillin や Cephalosporin C などの β -lactam 系抗

生物質と Aminoglycoside 系およびその他の抗生物質とに研究開発の焦点が絞られるようになってきた。

Aminoglycoside 系抗生物質は、一般的に病原菌に対して殺菌的に作用し、グラム陽性、陰性菌に強力な抗菌

力を発揮するが、反面、腎毒性あるいは聴器毒性などの宿命的副作用の発生も併せ有している。しかし、近年、Aminoglycoside 系抗生物質の開発は、とくに耐性ブドウ球菌や緑膿菌に対して著しく強い抗菌作用を有するようになり、しかも従来不可避な毒性も幾分軽減しえるような新規の抗生物質が相ついで出現するようになってきた。

Sisomicin の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で各標準菌のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して TOB, AMK, AKM, RSM などと比較すると抗菌力がすぐれており、GM と同程度の broad spectrum antibiotic といえる。

化膿性中耳炎の耳漏分離の *Coagulase* 陽性ブドウ球菌80株に対しては、 $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の低い範囲内に MIC が分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められ GM, DKB, TOB などの同系の抗生物質と同程度の抗菌力を示したが、その他の既存の薬剤より感受性がまざっていた。Sisomicin は耐性ブドウ球菌に対してきわめてすぐれた抗菌力を発揮しえる薬剤と考える。

病巣分離の *E. coli*, *Proteus mirabilis* および *Klebsiella pneumoniae* などは Sisomicin に対して $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性分布がみられ、7種類の同系の薬剤との比較で GM, DKB, TOB および AMK とほぼ同等の抗菌力を示すようであり、かかるグラム陰性桿菌に強力な抗菌力が期待されよう。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60株に対する Sisomicin の抗菌力は、 $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ、GM, DKB, TOB および AMK とほぼ同程度か、あるいは1, 2段階すぐれた抗菌力を示し、他の比較した一連の既知抗緑膿菌性抗生物質よりかなり感受性はまざっていた。今後 Sisomicin は、数少ない抗緑膿菌性抗生物質の一つとして強力な抗菌作用により緑膿菌性感染症に対してかなり威力を発揮しえるものと考ええる。

Sisomicin の血中濃度に関しては、薄層カップ法で健康成人 100 mg 筋注の場合、30分後に $19.3 \mu\text{g/ml}$ と血中活性値は急上昇して高い peak に達したが1時間後に $16.0 \mu\text{g/ml}$ と血中から減少し始め、筋注6時間後にも $6.5 \mu\text{g/ml}$ といぜん高い有効血中濃度を維持しえた。また、Sisomicin 50 mg 筋注の場合との比較では、その血中濃度の時間的推移に dose response が認められていた。

なお、Sisomicin と DKB および AMK 100 mg 筋注後の血中濃度は、いずれも筋注30分後に最高値に達し、Sisomicin がもっとも高く、ついで DKB、ついで AMK の順であり、その6時間までの血中濃度の時間的

推移は3剤ともほとんど同様な傾向がみられた。

Sisomicin の臓器組織内移行濃度については、動物実験で腎が著しく高く、ついで心、脾、肺、肝の順序で移行するといわれ、100 mg 筋注1時間後のヒトロ蓋扁桃には $1.6 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $14.6 \mu\text{g/ml}$)、咽頭扁桃組織には $2.3 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $16 \mu\text{g/ml}$) および上顎洞粘膜組織には $1.5 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $15.3 \mu\text{g/ml}$) の活性値を測定し、これを Biophotography により摘出組織の抗菌活性状態を観察し裏づけている。Sisomicin は、耳鼻咽喉科領域の各臓器組織内への活性移行が比較的良好な薬剤といえる。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症30例に対する Sisomicin 筋注療法の臨床治療効果は、Sisomicin 1日 50~200 mg を1~2回、3~13日間にわたり筋注を行なった結果、著効19例、有効10例およびやや有効1例で無効例がなかった。Sisomicin の臨床効果の有効率は、著効、有効例を加算すると29例96.7%のきわめて良好な治療成績がえられたことは注目に値するものがある。本薬剤は、当科領域における感染症にきわめて有用な治療薬剤といえる。また、Sisomicin 臨床治療効果と病巣分離菌の MIC とは、比較的両者合致するものが多かった。

Sisomicin の副作用に関しては、本剤が Aminoglycoside 系抗生物質であるため、とうぜん腎毒性あるいは聴器毒性発生の危険性は考えられるが、今回の使用例では臨床的にまったく副作用と思われる症状の発現は認められなかった。また、本剤筋注前後の肝機能、血清電解質および聴力検査成績にはまったく病的数値の変動はみられなかったが、さらに本剤の増量、長期間使用する場合には腎毒性、もしくは聴器毒性の発現には十分注意する必要がある。

V. 結 論

新 Aminoglycoside 系抗生物質 Sisomicin に関して、その基礎的ならびに臨床的に検討を行なった結果、つぎのとりの結論がえられた。

1) 試験管内抗菌力：標準菌24株のグラム陽性、陰性菌に対して抗菌力を有し broad spectrum antibiotic であった。化膿性中耳炎の耳漏分離の *Staphylococcus aureus* 80株に対して $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC が分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められた。病巣分離の *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* などは $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に MIC が分布していた。とくに *Pseudomonas aeruginosa* 60株は、 $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。

2) 血中濃度：健康成人 100 mg 筋注の場合、30分後に $19.3 \mu\text{g/ml}$ と peak に達し、1時間後に $16.0 \mu\text{g/ml}$

と減少し始め、筋注6時間後に 6.5 $\mu\text{g/ml}$ となり、50 mg 筋注の場合では dose response がみられた。

3) 臓器組織内濃度: Sisomicin 100 mg 筋注1時間後に摘出したヒト舌扁桃組織に 1.6 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 14.6 $\mu\text{g/ml}$)、咽頭扁桃組織に 2.3 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度は 16.0 $\mu\text{g/ml}$)、上顎洞粘膜組織には 1.5 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 15.3 $\mu\text{g/ml}$) の活性値を測定した。

4) 臨床治療成績: 耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症30例に対して Sisomicin 筋注療法を行なった結果、著効19例、有効10例およびやや有効1例となり、その有効率は著効、有効例を加算すると29例96.7%の好成績がえられた。

5) 副作用: Sisomicin 筋注療法にさいして臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかった。また、本剤使用前後の肝機能、血清電解質および

聴力検査成績には何ら悪影響をおよぼさなかった。

なお、本稿の要旨は、第25回日本化学療法学会総会(1977)において発表した。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム Sisomicin 第25回日本化学療法学会総会。1977
- 2) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における 3', 4'-Dideoxykanamycin B に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22 (5): 967~980, 1974
- 3) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Tobramycin に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23(3): 1409~1423, 1975
- 4) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Amikacin (BB-K 8) に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23 (6): 2175~2189, 1975

FUNDAMENTAL STUDIES AND CLINICAL TRIALS WITH SISOMICIN IN THE OTORHINOLARYNGOLOGY

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Our fundamental and clinical investigations with a new aminoglycoside antibiotic, Sisomicin, had the following results:

1. *In vitro* antibacterial activity: Minimum inhibitory concentration was measured by agar plate dilution method. MIC of Sisomicin against 80 strains of coagulase-positive *Staphylococcus*, isolated from otorrhea, ranged from ≤ 0.2 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$, with a peak at 0.78 $\mu\text{g/ml}$. MIC against 60 strains of *Pseudomonas aeruginosa* ranged from 0.39 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ with a peak at 0.78 $\mu\text{g/ml}$. Clinically isolated *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae* strains had MICs of from 0.39 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

2. Concentration in blood: Sisomicin blood levels in healthy adults, receiving 100 mg by intramuscular injection, reached a maximum of 19.3 $\mu\text{g/ml}$ 30 minutes after administration. Even 6 hours after administration, clinically effective serum concentrations of 6.5 $\mu\text{g/ml}$ were still maintained.

3. Concentration in tissues: Sisomicin in concentrations of from 1.5 to 2.3 $\mu\text{g/g}$ in human palatine tonsils, pharyngeal tonsils and mucous membranes of maxillary sinus specimen were obtained one hour after intramuscular injection of 100 mg. Serum concentration ranged from 14.6 to 16 $\mu\text{g/ml}$.

4. Results of clinical trial: To 30 patients with otorhinolaryngological infections, Sisomicin was applied by intramuscular injections.

The therapeutic results were "excellent" in 19, "good" in 10 and "fair" in one case. (Efficacy rate: 96.7%)

5. Side effects: No adverse drug effects reported or observed.

Clinical laboratory and audiometric tests, monitored before and after Sisomicin therapy, showed no evidence of pathological changes.