

## 呼吸器感染症における Sisomicin の臨床細菌学的研究

前田文彦・藤木哲郎・吉田 稔・関 雅彦  
福岡大学医学部内科

(昭和54年8月10日受付)

アミノ配糖体系薬剤 Sisomicin について臨床細菌学的検討を加え、次の結論を得た。

1. *S. aureus* 13株, *S. pneumoniae* 5株, *Enterobacteriaceae* 43株, *P. aeruginosa* 16株, *Acinetobacter* 13株の臨床分離菌 90株に対する本剤の *in vitro* での抗菌力を調べた。供試菌の0%が0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC 値を、また約90%が3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC 値を示した。
2. 呼吸器感染症例(中等症および重症)では、本剤常用投与量 75 mg 筋注の場合、筋注後30分で最高血中濃度 16.3 $\pm$ 7.5  $\mu\text{g/ml}$  (8症例)に達し、半減期は約3時間であった。本剤の喀痰への移行は筋注1時間後から2時間の蓄痰中平均濃度が1.3 $\pm$ 0.6  $\mu\text{g/ml}$  であり、筋注後約4時間、1.0  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度が維持された。本剤の12時間尿中回収率は88%であった。
3. 血中濃度、喀痰中濃度、供試菌に対する抗菌力の成績を参考とし、1濃度 Disc 法による臨床的感受性限界を error rate-bounded classification scheme によって求めた。すなわち本剤10  $\mu\text{g}$  含有 Disc (直径 6.5 mm) を用い、接種菌量を  $10^{4-5}$  cells/cm<sup>2</sup> とし感受性検査を施行する場合、14 mm 以上の阻止円直径を示す菌株は、本剤の臨床的感受性域にあると考えられた。
4. 呼吸器感染症 11例につき本剤の臨床効果を観察し、総合的臨床所見から11例中9例は有効、2例が無効であった。起炎菌の明確な9例中7例は除菌できたが、*P. aeruginosa* を起炎菌とする2例は除菌不能であった。この2例は、びまん性慢性気道病変を特徴とする難治性感染症であった。そこで緑膿菌性難治性呼吸器感染症の1治療法として本剤の吸入療法を試みたが良好な臨床効果が得られず、今後さらに検討が必要となった。なお本剤投与による副作用は認めなかった。

## いとくち

様々なかたちでの気道損傷や、基礎疾患のうに重複する呼吸器感染症のうち、グラム陰性桿菌、とりわけ緑膿菌を起炎菌とする場合がしばしば難治性であることは、今日における呼吸器感染症の治療上の重要な問題点の1つである。罹患年齢の高齢化、既存の非可逆性肺・気道病変、糖尿病、免疫抑制剤の使用、医療を介しての耐性菌院内伝播など、これら呼吸器感染症の難治化要因は宿主およびその環境に多々見出される。このような症例の治療において、抗生物質の投与に工夫をこらしながらも宿主病因菌の除菌に失敗し、化学療法の限界を知られることも少なくない<sup>1,2)</sup>。

それだけでなく安易、無計画な抗生剤の長期投与が、宿主常在菌の ecological な変動の原因となり、菌交代症や耐性菌の選択的気道定着を招き、化学療法自体が疾患の難治化を招来しうることも知らされよう。このような状況下で、今後の抗生剤開発の方向として、細菌細胞に高い選択毒性を示し人に副作用を示さないことが当然要求される。新薬の開発路線上、より高い抗菌活性を求めた薬剤開発 (Piperacillin, Rifampicin) の方向がみ

られる。他方、耐性菌に対する薬剤 (Methicillin)、耐性誘導をしない特性の薬剤 (Josamycin)、あるいは抗菌活性を多少犠牲にしても副作用がとくに少ない薬剤 (Cephacetrile, Amikacin, Enviomycin) の開発など病因菌だけでなく、宿主疾患病態を考慮して使用できる抗生剤開発も指向されており臨床上有意義である。

新抗生剤 Sisomicin が、どのような特徴を示し、それが臨床効果にどう反映されたかについて臨床細菌学的検討を加えたので報告する。

さて1970年 WEINSTEIN により開発された本剤は、アミノ配糖体系薬剤で腸内細菌、緑膿菌に対し強い抗菌活性を示すといわれ、その構造式は Fig. 1 に示すとおり、Gentamicin C<sub>1a</sub> に類似している。

バイエル社から提供された本剤を用いて open trial で以下のように検討した。

## I 研究方法

## 1. 抗菌力測定

呼吸器感染症患者の喀痰由来株を主とする臨床分離菌 90株につき日本化学療法学会の定める方法により本剤の MIC を測定した。なお培地は Heart Infusion Agar

Fig. 1 Chemical structures of sisomicin and gentamicin C<sub>1a</sub>

Sisomicin

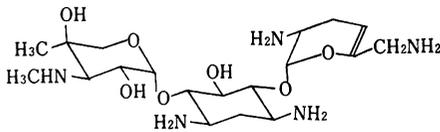
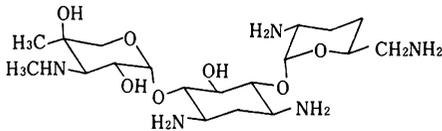
Gentamicin C<sub>1a</sub>

Plate を用い、接種菌量は  $10^8$  cells/ml に調製した Heart Infusion Broth 菌液の 0.01 ml とした。対照標準株、被検菌の内訳は Fig. 2 に一括して示した。

## 2. 体液中濃度測定

(1) 標準回帰直線の検討：検体中本剤濃度測定は薄層カップ法によった。検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 とし、Heart Infusion Agar Plate を使用した。薬剤拡散時間を時間とし、 $4^\circ\text{C}$ 、3 時間とし、 $37^\circ\text{C}$ 、14 時間培

養後の阻止円直径を測定した。この際の標準回帰直線の設定のしかたについて検討した。つまり検定菌の接種菌量を寒天平板あたり  $10^7$  cells および  $10^4$  cells とした場合、また本剤希釈系列調製のための溶媒をプール血清、 $1/15$  M リン酸緩衝溶液 pH 6.0 および pH 7.8 とした場合、さらにプール喀痰の均質化後遠沈上澄を用いた場合の回帰式を求め、血清、尿、喀痰の各検体の濃度測定のために適切な標準回帰直線の設定条件を求めた。

(2) 血中、尿中、喀痰中濃度測定：前項の回帰式の検討に基づき、検定菌接種菌量を寒天平板当り  $10^6$  cells とし、標準薬剤希釈系列の調製には、検体が血清の場合、プール血清を用いた。尿検体には  $1/15$  M リン酸緩衝溶液 pH 7.8 を、喀痰検体の場合にはプール喀痰の均質化遠沈後上澄を本剤の溶媒として用いた。このようにして疾病罹患時の本剤体内分布の傾向をみた。

## 3. 1 濃度 Disc 法による感受性試験

本剤の臨床応用に際し、まず必要となるのが感受性試験の成績である。そこでバイエル社から提供された本剤  $10\ \mu\text{g}$  含有の直径 6.5 mm の Disc を用い、Heart Infusion Agar Plate を使用し、接種菌量を  $10^{4-5}$  cells/cm<sup>2</sup> とし、臨床分離菌 88 株の阻止円直径を測定した。

Table 1 Cases treated with sisomicin

case number	sex	age	body weight (kg)	diagnosis r : right, l : left, b : bilateral	location of main lesion	group	clinical conditions of the patients on the 1st day of visit		
							days*	fever*	cough
1	F	71	48	r bronchopneumonia	r S <sub>6,9,10</sub>	A	14	+	productive
2	M	48	73	r pulmonary suppuration with pneumothorax	r S <sub>8</sub>	B	***	-	dry
3	M	60	45	l pulmonary suppuration	l S <sub>3</sub>		20	-	dry
4	M	52	44	r necrotizing pneumonia, recurrent bronchopneumonia	r S <sub>2,3,5</sub>		17	+	dry
5	M	63	54	exacerbation of chronic bronchitis with r bronchopneumonia	r S <sub>1</sub> , diffuse	C	0	+	productive
6	M	72	34	exacerbation of chronic bronchitis with b bronchopneumonia	diffuse		6	+	productive
7	M	75	40	b bronchopneumonia with emphysema	l S <sub>4,5,8,9,10</sub>		10	+	productive
8	M	66	58	exacerbation of bronchiectasis (r B <sup>1,2,3,4,5</sup> , l B <sup>6,8,9,10</sup> ) with r bronchopneumonia	r S <sub>4,5</sub>		14	+	productive
9	F	62	31	exacerbation of chronic bronchitis and cystic bronchiectasis (l) with b-bronchopneumonia	diffuse		29	+	productive
10	M	52	39	chronic diffuse broncho-bronchiolitis and bronchiectasis	diffuse		4****	+	productive
11	M	57	46	respiratory failure due to broncho-pulmonary infection, r-inactive pulmonary tuberculosis (C <sub>3</sub> R <sub>8</sub> , rTh)	right lung		3	+	productive

\* : days from onset to admission

\*\* : over than  $37^\circ\text{C}$

\*\*\* : He had been admitted to the another hospital before our clinic.

\*\*\*\* : the inpatient under the medical care from 2 years ago

一方、これら諸菌株のMICを測定し、MIC値と阻止円径との関係から、1濃度Disc法の基本的問題について検討し、本剤の臨床的感受性域の合理的設定を試みた。

4. 臨床応用

(1) 対象症例：昭和52年2月から昭和53年2月までの期間における細菌性呼吸器感染症11症例につきopen trialで本剤の臨床効果を検討した。症例の内訳をTable 1, Table 2に示したが、これを主病変でまとめたのがTable 3である。すなわちA群肺炎1例、B群肺化膿症3例、C群慢性肺・気道疾患の増悪に気管支肺炎を伴うもの7例の計11症例について検討した。なお症例2は他院で既に長期間抗生剤大量療法をうけ経過不良であった肺化膿症の症例であり、症例10は昭和51年12月以来の入院患者で、気管支拡張症を伴うびまん性慢性気管支・細気管支炎に罹患、緑膿菌の気道定着を来している症例である。本例については、61日間の症状増悪期間に限って本剤の吸入療法の効果を観察した。

これら疾患において除菌対象とした起炎菌はTable 2

に示してあるが、*S. pneumoniae* 2株、*K. pneumoniae* 1株、*E. coli* 1株、*H. influenzae* 1株、*E. aerogenes* 1株、および*P. aeruginosa* 4株、*P. maltophilia* 1株であった。11症例のうち2種の菌による複合感染が2症例、緑膿菌感染例が5症例で、この5症例は基礎疾患を有するC群に属する症例であった。起炎菌の診断基準は、喀痰あるいは経気管支局所採取痰（3症例は施行しなかった）から頻回に $10^7$ cells/ml以上の菌量で検出され、その検出菌の消長が臨床症状の推移と平行し、病原性菌であることとした。なお必要に応じ喀痰と同時に咽頭粘液をとり細菌検査を行い、口腔内および咽頭定着菌でないことを確認した。症例1, 7はparainfluenza virus type 3のCF価が512倍のレベルを維持し、その先行感染が強く疑われたが、他の症例ではvirus infectionは除外された。

またTable 1に示すとおり、11症例中10例の病癒期間は平均12日、全症例中9例が初診時37°C以上の発熱、8例が湿性咳嗽を伴っており、胸部X線所見など

Table 2 Clinical results on the infectious respiratory diseases with sisomicin treatment

case number	diagnosis r : right l : left b : bilateral	group	causative agents			sisomicin					X/Y X : days for recovery Y : days of chemo-therapy	clinical effect	chemotherapeutic regimens (days)
			causative microorganisms	log 10 cells/ml	eradication	superinfection	medication route	daily dose (mg × times)	days of medication	total dose (mg)			
1	r BP	A	<i>S. pneumoniae</i> *	7	yes	no	i. m.	75 × 2	5	750	13/5	+	siso. (5) ... ABPC (7)
2	r PS with pneumothorax	B	unknown	—	—	no	i. m.	75 × 2	7	1,050	65/7	+	siso. + CEC (7)
3	l PS		unknown	—	—	no	i. m.	75 × 2	7	1,050	28/7	+	siso. + ABPC (7)
4	r NP, recurrent BP		<i>K. pneumoniae</i> * <i>E. coli</i> *	8 6	yes yes	no	i. m.	75 × 2	14	2,100	74/14	+	siso. (7) ... CEX (7) ...siso. + CEC (7)
5	BC, r BP	C	<i>S. pneumoniae</i> *	10	yes	yes**	i. m.	75 × 2	5	750	13/5	+	siso. (5)
6	BC, b BP		<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 8	yes yes	yes***	i. m.	75 × 2	21	3,150	44/21	+	siso. (7) ... siso. (7) ...siso. (7)
7	b BP, EM		<i>P. aeruginosa</i> *	9	yes	no	H ... i. m.	75 × 2	11	1,650	30/11	+	siso. (7) (H) ... siso. (4)
8	l BP, BE		<i>E. aerogenes</i> *	9	yes	no	i. m.	75 × 2	8	1,200	30/8	+	siso. (8)
9	l BP, BC, BE		<i>P. aeruginosa</i> *	9	no	no	i. m.	75 × 2	13	1,950	33/19	—	SBPC (6) ... siso. + SBPC (13)
10	BC, bronchiolitis		<i>P. aeruginosa</i>	8	no	no	H	50 × 3	17	2,550	61/17	—	siso. (17) (H)
11	b BP, respiratory failure		<i>P. maltophilia</i> *	6	yes	no	i. m.	75 × 2	17	2,550	46/28	+	CEZ (5) ... CEZ + siso. (5) ... siso. + SBPC (12) ... SBPC (6)

\* : trans-bronchially aspirated sputum

\*\* : *P. aeruginosa*

\*\*\* : *S. aureus*, H : sisomicin inhalation, BP : bronchopneumonia, PS : pulmonary suppuration, NP : necrotizing pneumonia, BC : bronchitis chronica, BE : bronchiectasis, EM : emphysema

Table 3 Summary of clinical results with sisomicin treatment

group	resp. disease	age (B. W.)*	causative microorganisms	sisomicin treatment										clinical effect
				eradication of causative agents (n: cases)	total dose (mg, mean)	treatment days with sisomicin (mean)	days for recovery (mean)	route of medication			regimens		comments	
								i. m.	H	H→i. m.	single	combined		
A	bronchopneumonia n=1	71 (48)	<i>S. pneumoniae</i> n=1	n=1	750	5	13	1	0	0	1	0		+ (n=1)
B	pulmonary sup- puration n=3	53 (54)	<i>K. pneumoniae</i> ** <i>E. coli</i> ** n=1 unknown n=2	n=1	1,400 (n=3)	9	56	3	0	0	0	3	with CEC (n=2), with ABPC (n=1)	+ (n=3)
C	bronchopneumonia with exacerbation of chronic airway disease n=7	64 (43)	<i>S. pneumoniae</i> n=1 <i>H. influenzae</i> ** n=1 <i>E. aerogenes</i> n=1 <i>P. aeruginosa</i> ** n=4 <i>P. maltophilia</i> n=1	n=5	1,971 (n=7)	13	37	5	1	1	5	2	with SBPC (n=1), CEZ single with SBPC (n=1)	+ (n=5) - (n=2)

(B. W.) \*: kg

\*\* : combined isolation, n : numbers of cases, i. m. : intramuscular injection, H : inhalation, + : effective, - : not effective

を参考とすると、全症例とも疾患のほぼ極期から治療を開始したと判断された。

(2) 投与方法：原則として Sisomicin 75 mg 筋注 1 日 2 回法とした。また 2 症例に Ultrasonic nebulizer による本剤の吸入療法を施行した。症例 7 は 75 mg/10 ml H<sub>2</sub>O の 1 日 2 回，症例 10 は 50 mg/10 ml H<sub>2</sub>O を 1 日 3 回吸入させた。

本剤投与に際し、やむをえず他剤との併用療法を施行したのは B 群で CEC 併用 2 例，ABPC 併用 1 例，C 群では SBPC 併用 1 例，本剤と CEZ，SBPC の交互併用の 1 例であった。

(3) 臨床効果判定法：本剤の臨床効果を、細菌学的効果判定と、臨床症状の改善ないし治癒を導くに要した投与日数，総投与量を参考として判定した。症例毎に疾患の性質，病変のひろがりなどに差がみられ，臨床効果に grade をつけることを控えた。重症度からいえば，今回の検討症例は A 群の気管支肺炎 1 例以外はすべて比較的重症例であった。

## II 成績

### 1. 抗菌力

*In vitro* での本剤の抗菌力を *S. aureus* 13 株，*S. pneumoniae* 5 株，*Enterobacteriaceae* 43 株，*P. aeru-*

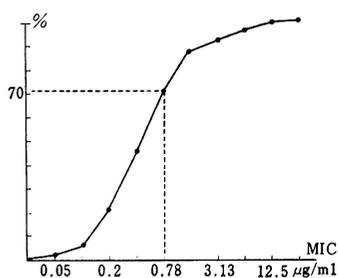
*ginosa* 16 株，*Acinetobacter* 13 株の計 90 株の臨床分離菌についてみると，その約 70% の菌株が本剤の 0.78 μg/ml 以下の濃度で，また約 90% が 3.13 μg/ml 以下の濃度で発育阻止をうけた (Fig. 2)。

### 2. 体液中濃度

(1) 標準回帰直線：標準薬剤希釈系列調製時の溶媒，薬剤濃度の上，下限，検定菌の接種菌量につき Table 4 のような組合せで実験し成績を Fig. 3 に示した。この結果から，pH 7.8 の 1/15M リン酸緩衝液で本剤の原液をつくり，プール血清，前述 pH 7.8 の緩衝液，プール喀痰を溶媒として，調製原液から本剤の標準希釈系列を調製するのがよいと考えた。また平板当りの検定菌接種菌量を 10<sup>6</sup> cells とし，血清，尿，喀痰中濃度測定限界がそれぞれ 0.4~25，0.4~50，0.2~50 μg/ml となるよう諸条件を設定するのが適当と考えた。この設定のため，検体希釈については，血清検体は希釈せず測定し，尿は希釈，喀痰は等量の 4% N-acetylcystein 溶液を加え，20 分放置，均質化後 10 分間遠沈し，えられた上澄を測定に供すればよいことが知れた。

(2) 体液中濃度：呼吸器感染症例 8 名について本剤投与後の血中，喀痰中濃度を測定，尿中回収率を調べ Fig. 4 に成績を示した。本剤 75 mg 1 回筋注例 (平均

Fig. 2 Cumulative percentage of MIC of sisomicin against 90 strains isolated from clinical specimens ( $10^8$  cells/ml)



Strains isolated from clinical specimens :  
90 strains.

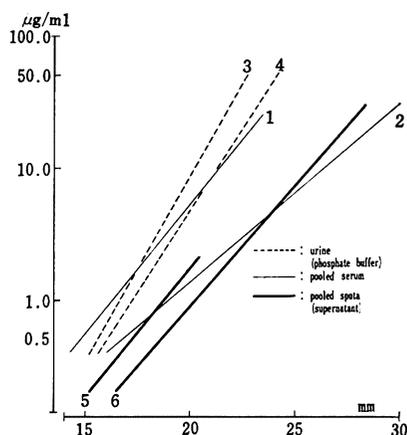
<i>S. aureus</i>	13
<i>S. pneumoniae</i>	5
<i>E. coli</i>	11
<i>K. pneumoniae</i>	17
<i>E. cloacae</i>	15
<i>P. aeruginosa</i>	16
<i>Acinetobacter</i>	13

Standard strains : MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

<i>S. aureus</i>	FDA 209 P	0.025
<i>S. pneumoniae</i>	11 D 554	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ	11 D 861	0.78
<i>K. pneumoniae</i>	11 D 865	0.39
<i>P. aeruginosa</i>	11 D 1052	0.39

1.5 mg/kg) が 8 例, 5 時間毎 2 回筋注が 4 例である。この場合, 血中濃度の推移は, 筋注後 30 分で  $16.3 \pm 7.5 \mu\text{g/ml}$  ( $\text{mean} \pm \sigma_{n-1}$ ) の最高濃度に達し, 1 時間後  $12.9 \pm 5.7 \mu\text{g/ml}$ , 5 時間後は  $5.6 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$  となり本剤の血中半減期は約 3 時間であった。また第 2 回目筋注後 1 時間の濃度は  $17.4 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$  で初回筋注後 1 時間の濃度をこえていた。一方, 本剤の喀痰への移行をみると, 筋注後 1 時間から 3 時間までが  $1.3 \pm 0.6 \mu\text{g/}$

Fig. 3 Regression lines for bioassay of sisomicin concentration



inoculum size :  $10^7$  CFU/plate.....1, 3, 4, 5  
 $10^4$  CFU/plate.....2, 6  
pH of solvent\* : pH 6.0 .....3  
pH 7.8 .....4  
\* : 1/15 M. phosphate buffer solution

ml, 以後 8 時間まで  $0.5 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  の濃度が維持された。

本剤の尿中回収率は筋注後 12 時間で 88% であった。

### 3. 1 濃度 Disc 法による感受性試験

臨床分離菌 88 株の MIC 対数値, 阻止円直径の関係をみた (Fig. 5)。これら少数の測定成績から結論的なことは述べられぬが, Fig. 5 で菌株 plot の分布をみると, 右方にかたよった不均等分布で, MIC 値も  $1.0 \mu\text{g/ml}$  を中心に集合している。このような分布に対し回帰直線を導いて阻止円径による感受性の grading をつけるならば, 臨床的には耐性である菌を感受性菌 (false sensitive strain) とする報告がふえ本剤投与の適応を誤る確率が高くなる。このような場合は, error rate-bounded classification scheme によって臨床的感受性限界を阻

Table 4 Regression lines for bioassay of sisomicin concentration  
pilot strain : *B. subtilis* ATCC 6633, diffusion time : 3 hours at  $4^\circ\text{C}$ ,  
solvent : 1/15 M phosphate buffer, incubation time : 14 hours at  $37^\circ\text{C}$

line number	solvent	pH	inoculum size/plate	regression line	r	n	range ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	pooled serum	—	$10^7$	$Y = 0.1970X - 3.2207$	0.9957	7	25...0.4
2	pooled serum	—	$10^4$	$Y = 0.1343X - 2.5394$	0.9105	10	25...0.4
3	(for urine) phosphate buffer	6.0	$10^7$	$Y = 0.1833X - 2.3280$	0.9914	8	50...0.4
4		7.8	$10^7$	$Y = 0.1487X - 1.8990$	0.9806	7	50...0.4
5	pooled sputa	—	$10^7$	$Y = 0.1765X - 3.2797$	0.9802	4	2...0.2
6		—	$10^4$	$Y = 0.1823X - 3.6791$	0.9535	10	50...0.2

Fig. 4 Serum-, and sputum concentration of sisomicin

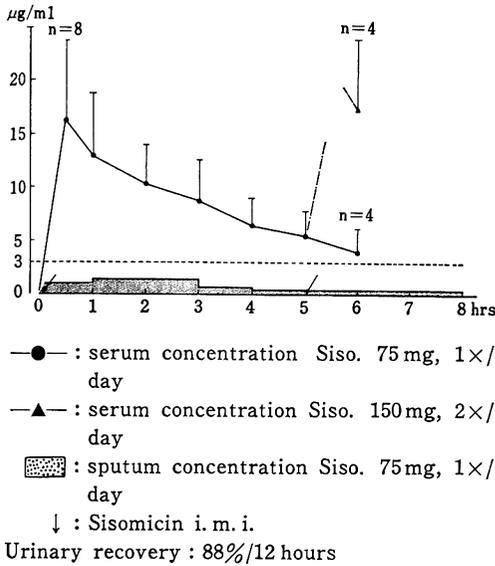
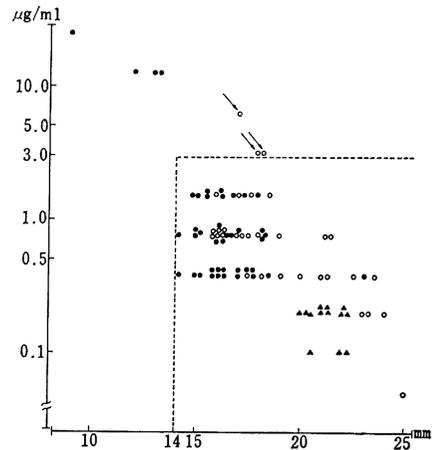


Fig. 5 Sisomicin sensitivity test against vari-ous strains\*



Disc method	Inoculum size	MIC
	$10^{4-5}/\text{cm}^2$	
	0.01 ml of $10^8$ cells/ml	
<i>S. aureus</i>	▲	13
<i>E. coli</i>	●	12
<i>K. pneumoniae</i>	●	18
<i>E. cloacae</i>	○	15
<i>P. aeruginosa</i>	○	17
<i>Acinetobacter</i>	●	13

} 88 strains

Disc : diameter ; 6.5 mm, content ; 10 µg of sisomicin/disc

\* Strains isolated from sputa of patients with respiratory infection.

止円径に求めるのが臨床に則した方法といえよう。以下、本法を測定値に適用してみた。ここで臨床分離菌株の70%が発育阻止される濃度を  $\overline{\text{MIC}}_{70\%}$  と表わすこととする。既述のとおり、臨床分離菌についての本剤の  $\overline{\text{MIC}}_{70\%}$  は 0.78 µg/ml であり、75 mg 筋注後  $4 \cdot \overline{\text{MIC}}_{70\%}$  (3.13 µg/ml) 以上の血中濃度が5時間維持されること (Fig. 4), また MBC と MIC の解離が大きくないこと<sup>4)</sup> が報告されている。これらの事実から常用量を臨床的に応用し、除菌を期待できるという意味での臨床的感受性限界を MIC が 3.13 µg/ml 以下、あるいは Fig. 5 から阻止円直径 14mm 以上に設定するのが妥当であろう。阻止円径で判定した場合、false sensitive strains の全菌株数に対する割合は  $3/88 \times 100 = 3.4$  となり、臨床的に誤情報を与える頻度は少ない。

以上、本剤の抗菌力、投与時の体液中分布濃度の推移、臨床的感受性域設定に関する成績から、本剤の臨床効果に充分期待をもてる薬剤と考えられた。

4. 臨床効果

(1) 細菌学的効果 : Table 2 に示すとおり、9 症例中 7 例が本剤投与により除菌されたが、2 例は病因菌の除菌に失敗、いずれも *P. aeruginosa* であり、そのうち 1 例は mucoid type の緑膿菌であった。この 2 症例は、とくに難治化傾向を有する症例である点を考慮すると、本剤自体の除菌効果は高く評価されよう。

(2) 臨床効果 : ① 始めに本剤投与による諸感染徴候の改善の有無を検討した。すなわち (P) 体温、咳嗽、喀痰、脈拍数、胸部理学的所見、呼吸困難、(L) ESR、

WBC、CRP、 $\alpha_2$ -globulin、(F) 肺活量 (VC)、1 秒率 (FEV<sub>1.0%</sub>)、動脈血ガス (P<sub>aO<sub>2</sub></sub>, P<sub>aCO<sub>2</sub></sub>, pH)、(X) 胸部 X 線所見、(M) 原因菌の消長の 15 項目につき、Table 5 のとおり、本剤投与前後で個々の所見の改善を認めた症例数 (表中 A 群) と、不変であった症例数 (表中 B 群) とを比較した。

但し、本剤投与前後で施行されなかった検査項目、治療開始時から異常の認められなかった項目についての症例は集計から除外した。A 群と B 群とを F 検定で比較すると、 $p < 0.001$  で両群間に有意の差を認め、本剤投与により、これら諸臨床所見が改善されたことが示唆される。

② 次に症例の側から本剤の臨床効果をみる。本剤投与により症例毎にその総合臨床所見の改善と治癒がもたらされたか否かをみると、11 例中 9 例は治癒、2 例が無効であり、この結果は病因菌の消長と一致する。なお症例 1 は本剤投与で充分改善をみた後に ABPC の追加投与が行われた点を考慮すると単独投与例とみなされる。

Table 5 Clinical effectiveness of sisomicin

		conditions of the patients treated with sisomicin		
		improved (cases) (A)	stationary* (cases) (B)	Nos. ** of total cases
P	cough	6	5	11
	sputa (volume, character)	7	4	11
	fever	7	4	11
	pulse rate	5	6	11
	physical findings	4	7	11
	dyspnea	7	4	11
L	ESR	8	2	10
	WBC	5	0	5
	CRP	9	2	11
	$\alpha_2$ -globulin	7	0	7
F	VC (ml)	6	0	6
	FEV <sub>1.0</sub> (ml)	5	1	6
	P <sub>aO2</sub> (mmHg)	7	1	8
X	chest x ray findings	11	0	11
M	causative bacteria	7	2	9
		significant difference in effectiveness by F-test ( $p < 0.001$ )		

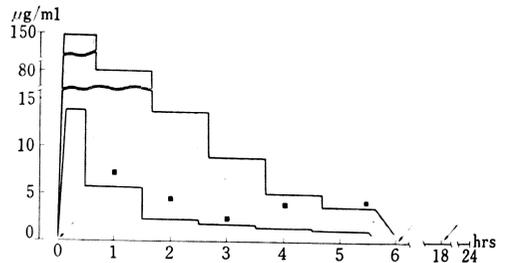
stationary\*: Including the cases with normal state before chemotherapy.

Nos. \*\*: Numbers of the patients who have clinical data before and after chemotherapy.

すなわち症例 1, 5, 6, 7, 8 の 5 症例は本剤単独使用で臨床効果はすべて有効と考えられ、他の 6 例は CEC, SBPC などとの併用療法を行い、4 例が有効、2 例が無効であった。このように一部他剤との併用症例を含めての検討であるが、本剤の臨床効果は有効率 82% (11 例中 9 例) となった。そしてこの成績は 75 mg 筋注 1 日 2 回の本剤投与方式でもたらされ、吸入療法の 2 例は別として、この常用量で A 群は 5 日、B 群 9 日、C 群は 13 日の本剤投与期間を含み、それぞれ約 2 週、8 週、5 週間の総合的治療により治癒を導きえた。

③ 一般にびまん性に細気管支より末梢の強い慢性気道病変が存在する場合の緑膿菌感染症は難治性であるが、これに対し本剤の吸入療法を試みた。気管支拡張症を伴うびまん性気管支・細気管支炎例 (症例 10) に対し、本剤の 150 mg/day 吸入時の喀出痰中濃度の推移を見、同時に含嗽後、唾液を採取しその濃度も測定した (Fig. 6)。吸入開始初日と第 2 日目とでは測定濃度に著しい相違がみられたが、その理由は不明であった。第 2 日目の喀痰中濃度は吸入後 90 分までの蓄痰分では 80~150  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度であり、ほぼ 5 時間にわたり 5  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度が維持されていた。また唾液中濃度も第 2 日目には 5  $\mu\text{g/ml}$  以上を示し、血中濃度は trace で測定限界に

Fig. 6 Concentration of sisomicin in the sputum, and saliva, when administrated with ultrasonic nebulizer



↓ : inhalation of sisomicin 50 mg/10 ml solution. 3 times a day.

— : sputum concentration on the 1st day

⋯ : sputum concentration on the 2nd day

■ : saliva concentration on the 2nd day

Serum concentration : trace. Urinary recovery on the 1st day : 9.8% (6 hours)

Target causative pathogen : *P. aeruginosa*, MIC : 1.56~3.15  $\mu\text{g/ml}$

入らなかったが 6 時間尿中回収率が第 1 日目で約 10% であった。これは経気道性に本剤が血中へ移行したこと

を推察させる。従って、びまん性病変が肺気道系に存する場合、有効濃度の抗生剤を局所に応用可能であり、かつ血中移行量を少量に止めうるならば、副作用の点で臨床上好都合の場合もあると考えられる。本症例では17日間本法を施行し、一時的には検出菌量が減少したが、数日で再び大量排菌がみられ臨床的には無効であった。

症例7は Bulla を伴う肺気腫に緑膿菌性気管支肺炎を伴った症例であるが、本法を7日間試みたが除菌できず、筋注(150 mg/day)に変更して除菌、治癒した。

この2症例の起炎菌である緑膿菌は、共に本剤に感受性であり、MICも0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$ であったにもかかわらず、吸入療法の治療効果は無効であった。結局、高濃度の測定値レベルで緑膿菌と本剤との接触が生じていないのではないかという疑問が残された。

④ 本剤の投与前、投与中、投与後の尿所見、血清クレアチニン、血清尿素窒素、GOT、GPTに有意の変動を認めず、本剤による肝障害、腎障害、聴力障害などはみられなかった。筋注、吸入療法のいずれの場合も本剤の副作用は認められなかった。

### III 考 察

#### 1. 抗菌力について

本剤の通性嫌気性菌に対するMIC値からみた抗菌力は我々の成績では、たいへん強いものであった。M. OGAWAら<sup>3)</sup>も597株の緑膿菌に対し、諸アミノ配糖体抗生剤のなかで、本剤はTOBとともに最も抗菌力が強かったと報告している。さらにGÜNTER NAUMANNら<sup>4)</sup>は、GM, Sisomicin, TOB, AMKについてグラム陰性桿菌に対するMIC/MBC ratio (以下Q値)を求め比較している。それによると緑膿菌に対するAMKのQ値が0.2と低いのに比べ、本剤はTOBとともにQ値はそれぞれ0.6, 0.77と高かった。細菌尿由来の腸内細菌と緑膿菌272株についてみると、Sisomicin, GM, TOBは $Q \geq 0.6$ であり、*Proteus*, *P. inconstans*, *Pseudomonas*に対しAMKのQが低く、MICとMBCの解離が大である。このG. NAUMANNらの成績から本剤はMICとMBCの解離が小さいほうの薬剤であり、我々の測定したMIC値からみても臨床的に除菌効果は切れのよい薬剤であろうと推定された。

#### 2. 体液中濃度について

薬剤の病巣移行の状況を推定する指標として血中濃度と喀痰中濃度は重要である。今回の測定例では、75 mg筋注後、約5時間、 $4 \cdot \overline{\text{MIC}}_{70\%}$ 以上の血中濃度が維持されていた。これに対し喀痰中濃度は低値に止まった。しかし、筋注後3時間はほぼ $1 \cdot \overline{\text{MIC}}_{70\%} \sim 2 \cdot \overline{\text{MIC}}_{70\%}$ の濃度(2時間の維持濃度 $1.3 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ )が維持されて

おり、炎症の急性期では病巣内での濃度がこのレベルをこえることが推測され、理論的には少なからず治療効果が期待できるであろう。今回測定した喀痰は、局所採取痰ではなく1時間毎に蓄痰したものであり、主病巣以外の領域からの分泌液の影響も加わり病巣近辺からの喀痰中薬剤濃度が希釈されている可能性も考えられる。

一般に抗生剤の血中から喀痰への移行に際して、ある抵抗(blood-broncho-barrier)が考えられており、血中濃度に比べ喀痰中の薬剤濃度は低値を示すことが多い。従って大量投与に傾き、副作用の生じる機会も高くなってくる。そこで腎、肝障害などの副作用をさけ、病巣局所での薬剤濃度をあげる目的で、局所注入、吸入療法などが臨床上の有用性を検討されてよい。

#### 3. 臨床効果ならびに本剤の吸入療法について

75 mg 1日2回筋注の本剤投与方式は、副作用を全く認めず、安全な常用量投与方法と考えられた。特殊な難治重症の無効症例2例を除いてみると、この方法で他の症例は、呼吸器感染症としては比較的短期間、かつ少総投与量の本剤投与(Table 2, Table 3)をもって全て治癒をみ、本剤の臨床効果は高く評価されよう。

また抗菌力、体液中濃度など *in vitro* での実験成績は、本剤による病因菌の優秀な除菌効果によく反映されていた。

次に抗生剤の局所応用法に関連し、WOBIN ODIO<sup>1)</sup>は気管切開後にGMの注入、吸入療法を行いGMが容易に気道分泌液に浸透することを示唆した。またJ. KLASTERSKY<sup>5)</sup>は気管切開後の気道感染予防にGM気道内注入を85例につき二重盲検法で施行し、注入例は有意に感染を予防しえたことを報告している。またJEAN P. THYS and J. KLASTERSKYら<sup>6)</sup>はSisomicin 0.7  $\mu\text{g/kg}$  (mean 47.8 mg/case)を気道内に注入し、経気管支性に採取した気道分泌液中の最高濃度は $1,309 \pm 224 \mu\text{g/ml}$ に達したと報告している。これらの諸家の報告から、本剤の直接局所応用法は殺菌的除菌が可能のように期待される。

今回の我々の本剤吸入療法の経験では、病因菌が気道内分泌液で保護されているためか、宿主感染抵抗性低下のためか理由は明瞭でないが、必ずしも吸入療法が筋注投与より優れているとは言えない印象をうけた。しかし、難治性慢性呼吸器感染症においては、病巣領域での血流分布障害が、薬剤の病巣移行を妨げる場合があり、今後、吸入療法については多角的な検討が必要であろうと考える。

恩師 杉山浩太郎九大名誉教授の御校閲を深謝します。

## 文 献

- 1) WOBIN ODIO, *et al.*: Concentrations of gentamicin in bronchial secretions after intramuscular and endotracheal administration. *J. Clinic. Pharmacology* 15 : 518~524, 1975
- 2) PINES, A.; H. RAAFAT, G. M. SIDDIQUI & J. S. B. GREENFIELD : Treatment of severe *Pseudomonas* infection of the bronchi. *Brit. Med. J.* 1 : 663, 1970
- 3) M. OGAWA, *et al.*: Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of six aminoglycosides : Gentamicin, dibekacin, tobramycin, KW-1062, amikacin, and sisomicin. *Current Chemotherapy, Proceedings of the 10 th International Congress of Chemotherapy. Zurich/Switzerland 18~23 Sept. 1977. Vol.2, 901~902, 1978*
- 4) GÜNTER NAUMANN & E. STRAUBE : Susceptibility to aminoglycoside antibiotics of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* species. *Current Chemotherapy, Proceedings of the 10 th International Congress of Chemotherapy. Zurich/Switzerland 18~23 Sept. 1977. Vol.2, 902~903, 1978*
- 5) KLASTERSKY, J. *et al.*: Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy : A double-blind study. *Chest* 65(6) : 650~654, 1974
- 6) THYS, J. P. & J. KLASTERSKY : Concentration of sisomicin in serum and bronchial secretions after intratracheal administration. *Current Chemotherapy, Proceedings of the 10 th International Congress of Chemotherapy. Zurich/Switzerland 18~23 Sept. 1977. Vol.2, 920~921, 1978*

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH SISOMICIN IN RESPIRATORY DISEASES

FUMIHIKO MAEDA, TETSURŌ FUJIKI, MINORU YOSHIDA and MASAHIKO SEKI  
Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

Bacteriological and clinical studies on sisomicin, a new aminoglycoside antibiotic, for infectious respiratory diseases were carried out. Results and discussions were summarized as follows.

1. Minimum inhibitory concentration (MIC) of 13 strains of *S. aureus*, 5 strains of *S. pneumoniae*, 43 strains of *Enterobacteriaceae*, 16 strains of *P. aeruginosa*, and 13 strains of *Acinetobacter* which were isolated from the sputum of the patients with infectious respiratory diseases, was determined by agar plate dilution method. Seventy percent of these 90 strains was inhibited at a concentration of less than 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , and also about ninety percent of them was inhibited at a concentration of less than 3.13  $\mu\text{g/ml}$ .

2. Within 30 minutes after intramuscular administration of 75 mg of sisomicin for the patients with infectious respiratory diseases, serum concentrations showed maximal values,  $16.3 \pm 7.5 \mu\text{g/ml}$  ( $n=8$ ). The concentrations in the sputum were relatively low, and the mean value showed  $1.3 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$  from one to two hours after intramuscular injection. Approximately 88 percent of sisomicin was excreted in the urine within 12 hours.

3. For clinical application of sisomicin, the sensitivity test was carried out with 6.5 mm diameter disc which contained 10  $\mu\text{g}$  of sisomicin with inoculum size of  $10^4$  or  $10^5$  cells/cm<sup>2</sup>.

Sisomicin was expected to be effective clinically, was inhibition zone size was more than 14 mm on the agar plate by the error rate-bounded classification scheme.

4. Eleven patients with respiratory diseases were treated with sisomicin. The one patient was diagnosed to be bronchopneumonia, the three patients as pulmonary suppuration, the seven patients as bronchopneumonia with acute exacerbation.

Seven cases of them were cured of their infections either bacteriologically or clinically. Two cases of them were not detected their causative agents, but showed good response with sisomicin and were cured of.

The sisomicin inhalation therapy was applied to the other two patients with chronic broncho-bronchiolitis, but this therapy failed to eradicate the causative agent, *P. aeruginosa*, without improvement of their clinical conditions.