

Netilmicin に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・清水武昭・青木信樹・湯浅保子

信楽園病院内科

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

武田 元・田中 容

新潟大学第二内科

新アミノ配糖体系抗生剤 Netilmicin を25症例に使用した。全例筋注で使用し、1日量は 150 mg 乃至 225 mg であった。

呼吸器感染症14例中13例、尿路感染症8例中7例、胆道感染症の1例が著効または有効であり、評価対象23例中21例が有効以上、有効率は91.3%のすぐれた結果を得た。呼吸器感染症の1例と敗血症疑いの1例は他剤併用により判定不能であった。

臨床的な副作用はなく、臨床検査からは白血球とくに顆粒球減少の1例と、高令者で腎機能異常の増悪を来した1例とが本剤による影響が考えられた。

はじめに

Netilmicin は米国シュering社が開発したアミノ配糖体系抗生剤で、従来の抗緑膿菌作用を有するアミノ配糖体系抗生剤と比較すると、抗菌作用における耐性パターンの特異性と腎毒性、聴器毒性の軽減という点で特徴が認められ¹⁾、臨床的な有用性が期待される薬剤である。

われわれは25例の感染症例に使用して良好な結果を得たので報告する。

1. 対象

新潟大学第二内科、水原郷病院内科、信楽園病院内科および各関連施設でとり扱った入院患者25症例である。男性11例、女性14例、年齢は28才から82才にわたる。呼吸器感染症15例、尿路感染症8例、その他感染症2例であった。なお呼吸器感染と尿路感染を合併しており、1症例1治療で2治験となつた症例がある。分離菌としては呼吸器例では *S. pneumoniae* 1, β -*streptococcus* 1, *S. pneumoniae* + *H. influenzae* 1, 膿胸における嫌気性球菌と *Enterobacter* 各1があり、尿路例では *E. coli* 1, *P. mirabilis* 1, *Klebsiella* 1, *Serratia* 1, *S. faecalis* + *P. mirabilis* 1, *S. faecalis* + *S. aureus* 1, 菌不明2であった。

2. 投与方法、投与量

全例筋肉内投与であった。1日量は 75 mg × 2回計

150 mg が13例、100 mg × 2回計 200 mg が9例、75 mg × 3回計 225 mg が1例、75 mg × 2回乃至3回の投与量変更が2例であった。

3. 効果判定基準

以下の基準にしたがった。

- 1) 著効 Excellent ①臨床症状の著明な改善をみたもの ②菌の消失と臨床症状の改善をみたもの ③他剤が無効の症例に使用して臨床症状の改善をみたもの
- 2) 有効 Good : 臨床症状の改善をみたもの
- 3) やや有効 Fair : 臨床症状の改善はみられたが完全な寛解に至らなかったもの
- 4) 無効 Poor : 臨床症状の改善をみなかったもの、あるいは増悪したもの
- 5) 判定不能 Undetermined : ①他剤を併用したもの ②効果判明以前に投与を中断したもの ③適応疾患と考えられなかったもの

4. 副作用に関する検索

投与時の疼痛、治療期間中の発熱、発疹、眩暈、悪心、嘔吐、下痢などの副作用の発現に留意した。また、可能な限り治療開始時と治療終了時に腎、肝、骨髄機能に関する臨床検査を行って本剤の検査値への影響をみた。腎機能については血清尿素窒素 (BUN) およびクレアチニン (Cr)、肝機能に関してはアルカリフォスファ

Table 1 Clinical results

Case	Sex	Age	B. W.	Diagnosis	Underlying disease	Organisms
1 H. Y.	F	71 ^{YO}	kg	Acute bronchitis	Apoplexy	<i>β-streptococcus</i> ↓ (-)
2 H. T.	F	71	50	Acute bronchitis	Coronary sclerosis	N. F.
3 S. K.	M	78	44	Bronchiectasis	Prostatism	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)
4 M. K.	F	28	40	Pneumonia	PI-adhesion	N. F.
5 K. Y.	F	51	60	Pneumonia with Pleuritis		N. F.
6 E. K.	M	68	45	Pneumonia	Tbc. Apoplexy	N. F.
7 H. S.	M	54	66	Pneumonia		N. F.
8 K. T.	F	64	56	Pneumonia		N. F.
9 T. Y.	M	72	42	Lungabscess Pleuritis		Unknown
10 K. S.	M	65	60	Lungabscess Pyothorax	Tbc.	Anaerobic cocci
11 Y. T.	M	42	45	Pyothorax	Pneumothorax	<i>Enterobacter</i> ↓ -
12 K. O.	F	68	60	RTI	Rheumatoidlung Bronch-asthma	
13 K. A.	M	77	44	Chr. bronchitis		<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> ↓ N. F.
14 T. T.	F	40	42	Pneumonia		N. F.
15 K. H.	M	51	75	Pneumonia		N. F.
16 H. Y.	F	71		Cystitis	Apoplexy	<i>S. marcescens</i>

of Netilmicin

Clinical course				Dose	Effect	Remarks	Side effect
B. T.	CRP	ESR	WBC				
38.0°C ↓ 36.8	6+ ↓ +	34 _{mm} ↓ 53	8,000 ↓ 6,600	75×2×10= 1,500mg	Excellent	with UTI	—
38.8 ↓ 36.6	9+ ↓ 2+	36	17,500 ↓ 3,600	75×2×7 1,050	Excellent		—
39.5 ↓ 36.7	6+ ↓ —	65 ↓ 8	11,500 ↓ 4,600	100×2×14 2,800	Excellent	with UTI	—
38.6 ↓ 36.8	5+ ↓ —	84 ↓ 9	20,100 ↓ 5,400	100×2×19 3,800	Excellent		granulocytopenia
38.2 ↓ 36.8	9+ ↓ +	137 ↓ 40	11,700 ↓ 3,400	100×2×21 4,200	Good		—
37.4 ↓ 36.6	2+ ↓ —	32 ↓ 10	7,600 ↓ 6,500	75×2×21 3,150	Good		—
39.2 ↓ 36.2	5+ ↓ —	37 ↓ 6	10,100 ↓ 6,600	100×2×11 2,200	Excellent		—
38.0 ↓ 36.2	12+ ↓ ±	81 ↓ 43	11,600 ↓ 6,600	75×3×8 75×2×6 2,700	Good		—
38.0 ↓ 36.7	6+ ↓ 2+		27,000 ↓ 5,800	75×2 75×3×22 3,900	Good		renal function ↓
39.8 ↓ 39.6	10+	117	28,300	75×3×3 675	Undetermined	with CBPC died	—
38.2 ↓ 36.8	5+ ↓ ±	65 ↓ 15	12,200 ↓ 7,700	100×2×17 3,400	Excellent		—
38.4 ↓ 37.2	6+ ↓ +		14,000 ↓ 8,400	75×2×18 2,625	Good		—
36.6 ↓ 36.6	3+ ↓ +	83 ↓ 45	7,100 ↓ 6,600	100×2×22 4,400	Excellent		—
38.2 ↓ 36.6	5+ ↓ +	40 ↓ 12	9,000 ↓ 6,200	100×2×14 2,800	Good		—
36.2 ↓ 37.3	5+ ↓ 7+	118 ↓ 116	10,000 ↓ 9,500	100×2×15 3,000	Poor		—
38.0 ↓ 36.6	6+ ↓ +	34 ↓ 53	8,000 ↓ 6,600	75×2×10 1,500	Good	With RTI	—

Cace	Sex	Age	B. W.	Diagnosis	Underlying disease	Organisms
17 A. M.	F	YO 70	kg 55	Cystitis & Pyelonephritis		<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> → <i>S. faecalis</i>
18 K. H.	M	69	62	UTI	Apoplexy	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> ↓ (-)
19 M. I.	F	68	40	UTI	Uterine cancer	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶ /ml ↓ <i>A. lwoffii</i> 10 ⁶ /ml
20 T. K.	F	48	46	Pyelonephritis		<i>Klebsiella</i> ↓ (-)
21 T. A.	F	53	43	Pyelonephritis		(-) ↓ (-)
22 S. T.	F	50	42	Pyelonephritis		(-) ↓ (-)
23 T. S.	F	82	28	Chr. Pyelonephritis	Apoplexy	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)
24 W. K.	M	66	45	Cholecystitis		
25 S. I.	M	66		Sepsis ?	Apoplexy	

ァターゼ (AI-P) とトランスアミナーゼ (GOT, GPT), 骨髄機能では末梢血へマトクリット (Ht), 赤血球数 (RBC), 白血球数 (WBC), これに全身の過敏反応のチェックを兼ねて好酸球百分比 (Eosin) を指標とした。可能なものについては治療前後に聴力検査を行って第8脳神経への影響をみることとした。

5. 結 果

(1) 臨床効果 (Table 1)

全般に良好な成績であった。

i) 呼吸器感染症：常在菌以外の菌が分離されたものでは症例10, KS例を除いて菌の消失と臨床症状の改善があり、著効と考えられた。菌不明のものでは3例が臨床経過から著効と判定され、全体として著効7, 有効6のすぐれた結果を得た。

KS例は陳旧性肺結核に重篤な感染を起し、膿胸を併発して最初からCBPCが併用されたため、判定不能とした。無効の症例15, KH例は菌不明の肺炎で、1日100 mg 2回15日間の治療にもかかわらず発熱が反復

し、咳嗽、喀痰などの臨床症状、胸部X線像、CRP、赤沈などの検査所見の改善がみられなかった。

ii) 尿路感染症：起炎菌不明が2例ある。症例21, TA例は本剤使用前に内服剤が投与されていた。菌不明であるが高熱が続き、腰痛、膿尿があり、CRP強陽性であった。本剤治療3日目に平熱となり、腰痛、膿尿が漸次消失した。有効と考えられる。症例22, ST例は前投薬は不明であるが、治療開始時の尿培養では*S. epidermidis* 10³/mlを得たのみであった。治療3日目で平熱となり、腰痛、白血球増多も消失した。

症例19, MI例は子宮癌によって体動不能となった68才の女性であり、膀胱にカテーテルを留置して連日洗滌を行っていた。平熱であったが血尿、膿尿が持続し、*P. mirabilis* が10⁶/ml得られた。本剤治療にもかかわらず血尿、膿尿は改善せず、*A. lwoffii* に菌交代をみたため無効とした。他はすべて菌の消失と臨床症状の改善がみられた。

iii) その他感染症：胆嚢炎1例が有効、敗血症疑の症例25, SI例は重篤でSBPCの併用があったため判定不

Clinical course				Dose	Effect	Remarks	Side effect
B. T.	CRP	ESR	WBC				
38.4 ↓ 36.3	6+ ↓ -	59 ↓ 8	13,900 ↓ 7,200	75×2×12 1,800mg	Excellent		—
38.6 ↓ 36.4	5+ ↓ 2+	101 ↓ 32	9,000 ↓ 5,600	100×2×26 5,200	Excellent		—
36.5 ↓ 35.8	3+ ↓ 3+		5,900 ↓ 5,800	75×2×10 1,425	Poor		—
37.6 ↓ 36.2	4+ ↓ 1+	41	9,900 ↓ 5,500	75×2×11 1,650	Excellent		—
39.2 ↓ 36.8	6+ ↓ -	48 ↓ 42	11,200 ↓ 6,100	75×2×7 1,050	Good		—
39.6 ↓ 36.7	6+ ↓ ±	60	14,500 ↓ 8,500	75×2×10 1,500	Good		—
38.2 ↓ 36.4			20,000 ↓ 6,500	75×2×6 900	Excellent		—
40.4 ↓ 36.6	4+ ↓ -	60 ↓ 19	25,100 ↓ 7,800	75×2×14 2,100	Good		—
38.2 ↓ 40.2			11,000 ↓ 6,700	75×2×7 1,050	Undetermined	With SBPC died	—

Table 2 General clinical effects of Netilmicin

	Excellent	Good	Fair	Poor	Undetermined	Efficiency rate
RTI	7	6		1	1	13/14 92.9%
UTI	4	3		1		7/8 87.5%
Others	1				1	1/1 100%
Total	12	9	0	2	2	21/23 91.3%

RTI: Respiratory tract infection

UTI: Urinary tract infection

能であった。

呼吸器例では15例中判定不能1例以外の14例が著効7. 有効6で著効, 有効13例, 有効率92.9%, 尿路例は8例中7例が有効以上で87.5%, その他では1例有効, 1例判定不能であり, 全体として評価対象23例中21例が著効乃至有効で有効率は91.3%となった。(Table 2)

(2) 副作用

臨床的な副作用には遭遇しなかった。筋注時の局所の

疼痛は投与を中止するほどのものはなかった。

臨床検査値の異常は9件みられた。(Table 3)

腎機能では症例6, E.K例でBUNが終了時25.5 mg/dl, 症例8, KT例で同じく22.5 mg/dlと上昇したがともにCrは正常範囲であった。症例9 T.Y例は72才の老人に1日量150 mg乃至225 mgを計22日間使用, 総量3,900 mgが投与された結果, BUN, Crとも上昇し, クレアチニンクリアランスも治療前の49.8

Table 3 Laboratory findings

B: before therapy A: after therapy

Case	Total dose		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Al-P	GOT	GPT	Ht (%)	RBC ($\times 10^4$)	Eosin. (%)
1 H. Y.	1,500 ^{mg}	B	15.5	0.6	9.5	32	26	28.0	310	0
		A	16.2	0.7	7.6	20	20	36.0	408	8
2 H. T.	1,050	B	11	1.2	7.0	19	11	31.0	323	3
		A								
3 S. K.	2,800	B	31	1.2		25	10	37.6	392	0
		A	20	1.1		34	21	32.7	346	4
4 M. K.	3,800	B	12	1.1	6.2	12	9	37.5	418	0
		A	12	0.8	4.6	14	16	35.5	379	2
5 K. Y.	4,200	B	11	0.6	10.6	31	42	36.0	380	1
		A	14	0.7	8.6	41	29	32.5	355	2
6 E. K.	3,150	B	14.5	0.8	8.1	21	17	36.0	433	0
		A	25.5	1.1	8.2	317	19	41.0	478	0
7 H. S.	2,200	B	22.5	0.8	6.0	19	7	42.0	405	3
		A	20.0	1.1	6.2	28	25	40.5	406	1
8 K. T.	2,700	B	14.6	1.2	8.5	25	14	38.5	400	2
		A	22.5	1.3	6.4	11	10	35.0	361	2
9 T. Y.	3,900	B	20	1.1	15.3	21	23	26.5	266	2
		A	30	2.1	10.2	23	26	33.5	338	2
10 K. S.	675	B	72.2		20.6	31	27	31.0	290	0
		A								
11 Y. T.	3,400	B	14	1.0	7.6	15	6	42.0	434	1
		A	21	0.9	7.3	19	10	41.0	419	8
12 K. O.	2,625	B	26	0.9	6.7	15	9	41.5	474	13
		A	11	1.1	4.9	14	7	40.5	462	22
13 K. A.	4,400	B	17	0.9		16	9	36.6	397	2
		A	10	0.9		27	16	36.7	362	2
14 T. T.	2,800	B	12.9	0.9	6.3	13	10	34.5	396	0.5
		A	19.1	0.9	7.7	7	3	35.5	394	7
15 K. H.	3,000	B	21	1.0		37	40	45.5	444	1
		A						44.0	415	1
16 H. Y.	1,500	B A	As shown in case 1							
17 A. M.	1,800	B	10.9	1.0	6.4	24	18	43.0	514	0
		A	12.9	0.9	5.8	12	9	37.0	428	0.5
18 K. H.	5,200	B	9	0.6		46	18	29.8	327	4
		A	8	1.1		43	15	31.1	305	1
19 M. I.	1,425	B	11	0.6	4.7	11	5	21.5	230	1
		A	16	0.8	5.5	12	7	29.0	330	10
20 T. U.	1,650	B	16.4		5.2	6	11	42.5	440	0
		A	17.7		8.1	15	11	37.0	399	0
21 T. A.	1,050	B	39.4	1.3	9.9	13	9	39.0	402	0
		A	12.2	0.7				34.0	356	0.5

Case	Total dose		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Al-P	GOT	GPT	Ht (%)	RBC ($\times 10^4$)	Eosin. (%)
22 S. T.	1,500 ^{mg}	B	14.1	0.8	6.1	15	20	38.0	428	0
		A	13.0	0.8	7.5	19	20	38.5	428	4.5
23 T. S.	900	B	9	0.8	5.4	9	3	39.0	453	3
		A								
24 W. K.	2,100	B	15.9	1.0	12.0	477	260	37.0	374	0
		A	7.6	0.8	8.3	36	13	34.5	337	7
25 S. I.	1,050	B	10	0.8	8.7	43	34	48.0	482	0
		A	19	0.9	9.9	71	79	44.0	521	0

ml/min から終了時 19.5 ml/min と低下したもので、本剤治療のための腎機能低下と考えられる。

肝機能では症例5, KY例でGOTが軽度上昇をみたがGPTは正常で特別な意味はないと考えている。症例25, SI例のGOT, GPT上昇は死亡日朝の数値で本剤の影響よりは疾患そのものによるものと考えられる。

骨髄機能に関するものでは症例5 KY例で治療終了時白血球数3,400と減少傾向があり、顆粒球13%と減少していた。終了3日後には白血球数は6,300と回復していたが顆粒球は17%で減少傾向は残存していた。本治療の影響は否定できない。好酸球増多は治療終了時にのみ実数で500/mm³を超えているものを挙げると、症例1 HY例, 症例11 YT例, 症例19 MI例, 症例24 WK例の4例が該当した。いずれも他に過敏症状を思わせるものがなく、単なる好酸球増多といえる。

聴力検査を前後に施行したのは1例で、異常はみられなかった。

結局、臨床検査値では8症例に9件の異常があったが、本剤によるものとして問題にすべきものは白血球とくに顆粒球の減少1, 高令者における腎機能低下1の計2件であった。

6. 考 按

Netilmicinは*P. aeruginosa*に対してはGM, DKB, TOB, SISOなど他の抗緑膿菌性アミノ配糖体抗生剤よりも抗菌力がやや劣るが、*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*などに対してはGMと匹敵し、他のアミノ配糖体剤よりもすぐれた抗菌力をもつ^{1,2)}。

3位のアミノ基のacetylation, 2'位の水酸基のadenylationによる不活化に抵抗するため、これらの作用に基づく耐性菌に対しても有効とされている³⁾。そしてSISOの1位のアミノ基をエチル化したことにより、腎毒性、聴器毒性が軽減されている¹⁾。

これらの特徴は臨床的にも治療効果と安全性の両面ですぐれた成績が期待できるものであるが、われわれの臨

床成績はそれを裏付けるものであった。

呼吸器感染症では評価対象14例中13例が著効乃至有効で、有効率92.9%は新開発薬剤としては異例の高さといえる。この中には常在菌以外の分離菌A群β型*Streptococcus*, *S. pneumoniae*が消失したことで著効と判定されたものも含まれている。*S. pyogenes*の最小発育阻止濃度は概ね12.5 μg/mlであるから、これらの菌に対してNetilmicinが実際に有効であったか否かには疑問がないわけではない。しかし最近では急性呼吸器感染症で起炎菌を決定し得ることは稀であり、常在菌以外に従来病原性を有するとされている菌が分離されたときは、一応その菌を目的菌として治療を行うのが実状である。この場合もとにかく*Streptococcus*を目標として治療を行い、臨床症状の改善とともに菌の消失をみたわけで、著効例としてさしつかえないと考えられる。

尿路感染症は複雑性の1例を除いて良好な結果であった。

胆嚢炎の1例は著効であった。本来アミノ配糖体系抗生剤は胆道感染症を適応疾患としていないが、この症例の発熱と右季肋部痛は急速に消失した。胆汁培養等の検査が充分に行われておらず、胆嚢炎は極めて臨床的な診断ではあるが、積極的に否定する根拠もないので、胆嚢炎と思われる症例に使用して速やかな効果を挙げたとしておきたい。

全体として評価対象23例中21例91.3%が有効以上の成績であったが、先に述べたように本剤がその特徴から期待される臨床効果が十分に得られたものということができよう。

副作用は臨床的に問題となるものはなかった。臨床検査値の異常が8例で9件みられたが、このうち本剤によるものとして問題になるのは、末梢血の白血球とくに顆粒球の減少した1例と、高令者で腎機能低下を来した1例とであろう。顆粒球減少はアミノ配糖体剤の副作用として通常さほど重要なものではないが、この場合は他に原因が求められず、本剤の影響を否定できない。腎機

能低下は、いかに腎毒性の軽減された薬剤であるとはいえず、高令で生理的に腎機能が低下していた症例に長期間使用したときは、アミノ配糖体剤固有の毒性が発揮されることを示すものであろう。

聴力検査は僅か1例しか行われておらず、聴器毒性の評価がでなかった。耳鳴、眩暈、難聴など自覚的な副作用がなかったことを報告するに留める。

症例の提供を頂いた県立津川病院、臨港綜合病院、厚生連長岡中央綜合病院の各内科医局各位に、深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会 新薬シンポジウム "Netilmicin", 1979
- 2) P. CHADWICH, S. SOLMON, & B. TAYLOR: Activity of Netilmicin Compared with Those of Gentamicin and Tobramycin Against Enterobacteria and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 301~307, 1977
- 3) S. F. SELIGMAN: Frequency of Resistance to Kanamycin, Tobramycin, Netilmicin and Amikacin in Gentamicin-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 70~73, 1978

CLINICAL STUDY OF NETILMICIN

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA, TAKAKI SHIMIZU, NOBUKI AOKI and
YASUKO YUASA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

HAJIMU TAKEDA and YO TANAKA

Second Department of Internal Medicine Niigata
University School of Medicine

Netilmicin was injected i. m. into the following 25 patients: 15 with respiratory tract infection, 8 with urinary tract infection, and 2 with other infections. Clinical results were excellent in 14, good in 7, poor in 2, and undermined in 2.

No clinical side-effects were observed, while exacerbation of renal dysfunction in an old patient and granulocytopenia in another patient were observed.