

Netilmicin の臨床的研究

河合美枝子・神崎令子・安達正則・相馬 隆
今高国夫・中野昌人・滝塚久志・岡山謙一
勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

新井 俊

同耳鼻科

青柳昭雄・高波 巖

国立療養所村松晴嵐荘

Netilmicin について臨床的検討を行った。呼吸器感染症 13例、尿路感染症 7例の計 20例に使用した。有効率は呼吸器感染症で61%、尿路感染症で71%、全体で65%であった。副作用としては肝障害（トランスアミナーゼの一過性上昇）が1例あった。聴力検査を7例に実施したが、有意な聴力低下は認められなかった。当院臨床分離菌株の MIC を測定したが、*E. coli*、*Klebsiella* は GM より MIC は優れているか同程度であるのに対し *P. aeruginosa* では劣っていた。

I. はじめに

米国シェリング社で開発された Netilmicin は *P. aeruginosa* も含む各種グラム陰性桿菌と *S. aureus* にすぐれた抗菌力を持ち、聴器毒性、腎毒性も少いと報告¹⁾されている。化学構造式を Fig. 1 に示す。我々は本剤に対する臨床的研究を行

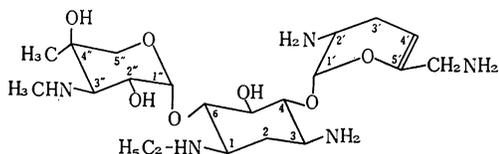


Fig. 1

ったので報告する。

II. 成 績

1. 抗菌力 (Table 1, 2, 3, 4)

当院臨床分離菌株に対する Netilmicin の MIC を化学療法学会標準法により 10^6 /ml, 10^8 /ml 接種で測定し、Dibekacin, Amikacin, Tobramycin, Gentamicin と比較した。*E. coli*、*Klebsiella* では GM と同等または一管すぐれており、DKB, AMK, TOB より 2~3 管すぐれている。*Haemophilus* では他の 4 剤よりすぐれている。*Proteus* では DKB, AMK よりすぐれ、TOB とはほぼ同等、GM よりやや劣る。*Serratia* で

は他の 4 剤に比し特にすぐれているとはいえない。

P. aeruginosa では、やや劣るようで GM に耐性の株は、Netilmicin に対しても耐性であった。

2. 対 象

国立霞ヶ浦病院と国立療養所村松晴嵐荘に昭和54年4月から7月の期間に入院中の患者20例。(呼吸器感染症13例、尿路感染症7例)

3. 投与方法

1回 75 mg または 100 mg の筋注を1日2回投与。期間は5~14日間。

4. 効果判定

著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けた。その指標は、自覚症状と、胸部レ線像あるいは尿所見、分離菌の消長その他の検査所見より総合的に判定した。

5. 臨床成績 (Table 5)

呼吸器感染症13例中、著効2例(肺炎)、有効6例(肺炎4例、気管支拡張症1例、気管支炎1例)、やや有効4例(肺炎3例、気管支拡張症1例)、無効1例(膿胸)で、有効率は61%であった。尿路感染症7例中、著効2例(急性)、有効3例(急性)、やや有効1例(慢性)、無効1例(慢性)で有効率は71%であった。全例を通しての有効率は65%であった。

細菌別の効果では、*E. coli* では5例全例、*H. parainfluenzae* で4例中3例、*S. pneumoniae* では2例とも菌の消失をみたのに対し、*P. aeruginosa* では6例中

Table 1 Susceptibility of various clinically isolated bacteria to
Netilmicin & other aminoglycosidic antibiotics

(Inoculum size: 10^8 /ml)

| Organism | | Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$) | | | | |
|----------------------|---|---|-----------|----------|------------|------------|
| | | Netilmicin | Dibekacin | Amikacin | Tobramycin | Gentamicin |
| <i>E. coli</i> | 1 | 0.39 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | 2 | 0.39 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | 3 | 0.39 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | 4 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | 5 | 0.39 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.78 |
| <i>E. cloacae</i> | 1 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 0.39 |
| | | | | | | |
| <i>aerogenes</i> | 1 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | 2 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 0.39 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 0.39 | 1.56 | 3.12 | 1.56 | 0.39 |
| | 2 | 0.39 | 1.56 | 3.12 | 0.78 | 0.39 |
| <i>oxytoca</i> | 1 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 0.78 |
| | | | | | | |
| <i>ozaenae</i> | 1 | 0.39 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | | | | | | |
| <i>H. influenzae</i> | 1 | 0.20 | 1.56 | 3.12 | 1.56 | 0.78 |
| | 2 | 0.39 | 1.56 | 3.12 | 1.56 | 0.78 |

Table 2 Susceptibility of various clinically isolated bacteria to
Netilmicin & other aminoglycosidic antibiotics

(Inoculum size: 10^8 /ml)

| Organism | | Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$) | | | | |
|----------------------|---|---|-----------|----------|------------|------------|
| | | Netilmicin | Dibekacin | Amikacin | Tobramycin | Gentamicin |
| <i>P. mirabilis</i> | 1 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 1.56 | 0.78 |
| | 2 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | 3 | 1.56 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.78 |
| <i>vulgaris</i> | 1 | 1.56 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.78 |
| | 2 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 0.39 |
| | 3 | 12.5 | 25 | 1.56 | 12.5 | 3.12 |
| <i>Serratia</i> | 1 | 0.78 | 25 | 3.12 | 12.5 | 1.56 |
| | 2 | 6.25 | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 1.56 |
| | 3 | 3.12 | >100 | 3.12 | >100 | >100 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| | 2 | 6.25 | 1.56 | 3.12 | 0.78 | 1.56 |
| | 3 | >100 | >100 | 3.12 | 50 | 100 |
| | 4 | >100 | >100 | 6.25 | 100 | >100 |
| | 5 | >100 | 100 | 25 | 25 | 1.56 |

Table 3 Susceptibility of various clinically isolated bacteria
to Netilmicin & other aminoglycosidic antibiotics
(Inoculum size: 10^8 /ml)

| Organism | | Minimal inhibitory concentration (μ g/ml) | | | | |
|----------------------|---|--|-----------|----------|------------|------------|
| | | Netilmicin | Dibekacin | Amikacin | Tobramycin | Gentamicin |
| <i>E. coli</i> | 1 | 0.39 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | 2 | 0.39 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | 3 | 0.39 | 3.12 | 3.12 | 1.56 | 0.78 |
| | 4 | 0.39 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | 5 | 0.39 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.78 |
| <i>E. cloacae</i> | 1 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| | | | | | | |
| <i>aerogenes</i> | 1 | 0.39 | 3.12 | 3.12 | 1.56 | 1.56 |
| | 2 | 0.39 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 0.39 | 3.12 | 3.12 | 1.56 | 0.78 |
| | 2 | 0.39 | 3.12 | 3.12 | 1.56 | 0.78 |
| <i>oxytoca</i> | 1 | 0.39 | 1.56 | 3.12 | 0.78 | 0.78 |
| | | | | | | |
| <i>ozaenae</i> | 1 | 0.39 | 3.12 | 3.12 | 1.56 | 1.56 |
| | | | | | | |
| <i>H. influenzae</i> | 1 | 0.20 | 1.56 | 6.25 | 1.56 | 0.78 |
| | 2 | 0.39 | 1.56 | 3.12 | 1.56 | 0.78 |

Table 4 Susceptibility of various clinically isolated bacteria
to Netilmicin & other aminoglycosidic antibiotics
(Inoculum size: 10^8 /ml)

| Organism | | Minimal inhibitory concentration (μ g/ml) | | | | |
|----------------------|---|--|-----------|----------|------------|------------|
| | | Netilmicin | Dibekacin | Amikacin | Tobramycin | Gentamicin |
| <i>P. mirabilis</i> | 1 | 0.78 | 3.12 | 3.12 | 1.56 | 1.56 |
| | 2 | 0.78 | 3.12 | 3.12 | 1.56 | 1.56 |
| | 3 | 3.12 | 6.25 | 1.56 | 3.12 | 1.56 |
| <i>vulgaris</i> | 1 | 1.56 | 3.12 | 1.56 | 1.56 | 1.56 |
| | 2 | 0.78 | 3.12 | 3.12 | 1.56 | 0.78 |
| | 3 | 50 | 50 | 3.12 | 25 | 6.25 |
| <i>Serratia</i> | 1 | 3.12 | 50 | 6.25 | 12.5 | 1.56 |
| | 2 | 12.5 | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 1.56 |
| | 3 | 3.12 | >100 | 6.25 | >100 | >100 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 1.56 | 1.56 | 3.12 | 0.78 | 0.78 |
| | 2 | 12.5 | 3.12 | 12.5 | 1.56 | 3.12 |
| | 3 | >100 | >100 | 6.25 | 100 | 100 |
| | 4 | >100 | >100 | 12.5 | 100 | >100 |
| | 5 | >100 | >100 | 50 | 100 | 3.12 |

Table 5 Effect of Netilmicin (IM) on respiratory and urinary tract infections

| No. | Name | Age | Sex | BW (kg) | Diagnosis | Organism | Doses (mg × times × days) | Clinical effect | Side effect | Underlying disease | Audiometry (hearing loss) |
|-----|-------|-----|-----|---------|----------------------|---|---------------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|---------------------------|
| 1 | I. K. | 56 | M | 59.4 | Chr. Bronchitis | <i>H. parainfluenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> | 75 × 2 × 6 | good | — | Emphysema | done (-) |
| 2 | Y. N. | 63 | M | 57.5 | Bronchiectasia | <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> | 75 × 2 × 5 | good | — | D. M. | done (-) |
| 3 | A. H. | 56 | M | 58.0 | Bronchiectasia | <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> | 75 × 2 × 10 | fair | — | — | done (-) |
| 4 | T. K. | 71 | M | 49.0 | Pneumonia | nd | 100 × 2 × 7 | good | — | Bronchiectasia | — |
| 5 | S. K. | 72 | M | 48.0 | Pneumonia | nd | 100 × 2 × 7 | fair | — | Lung tuberculosis | — |
| 6 | S. K. | 69 | M | 42.5 | Pneumonia | nd | 100 × 2 × 14 | excellent | — | Fibrosis | — |
| 7 | A. Y. | 64 | F | 40.0 | Pneumonia | nd | 100 × 2 × 14 | fair | — | Bronchiectasia | — |
| 8 | K. O. | 39 | M | 39.0 | Pneumonia | <i>H. parainfluenzae</i> | 75 × 2 × 5 | excellent | — | Lung tuberculosis | — |
| 9 | S. N. | 71 | M | 38.5 | Empyema | <i>P. aeruginosa</i> | 100 × 2 × 5 | poor | — | Lung cancer | — |
| 10 | K. S. | 38 | M | 74.0 | Pneumonia | <i>H. parainfluenzae</i> | 75 × 2 × 5 | good | — | — | done (-) |
| 11 | C. H. | 69 | F | 45.0 | Pneumonia | <i>S. pneumoniae</i> | 75 × 2 × 5 | good | — | — | done (-) |
| 12 | Y. H. | 69 | M | 49.5 | Pneumonia | <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> | 75 × 2 × 7 | fair | Transaminase elevated | Fibrosis | — |
| 13 | K. H. | 37 | F | 41.0 | Pneumonia | <i>H. parainfluenzae</i> | 75 × 2 × 7 | good | — | SLE | — |
| 14 | E. T. | 42 | F | 55.0 | Acute Pyelonephritis | <i>E. coli</i> 10 ⁸ | 75 × 2 × 10 | excellent | — | — | — |
| 15 | S. T. | 74 | F | 38.5 | Acute Pyelonephritis | <i>E. coli</i> 10 ⁸ | 75 × 2 × 5 | good | — | D. M. | — |
| 16 | N. N. | 72 | M | — | Chr. Cystitis | <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ | 75 × 2 × 5 | fair | — | C. thrombosis | done (-) |
| 17 | T. A. | 86 | F | — | Chr. Cystitis | <i>P. morgani</i> 10 ⁸ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ | 75 × 2 × 5 | poor | — | C. thrombosis | — |
| 18 | H. N. | 50 | M | — | Acute Pyelonephritis | <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ | 75 × 2 × 7 | good | — | C. bleeding | — |
| 19 | M. Y. | 37 | F | 53.5 | Acute Pyelonephritis | <i>E. coli</i> 10 ⁸ | 75 × 2 × 7 | good | — | D. M. | done (-) |
| 20 | K. Y. | 20 | F | 51.5 | Acute Pyelonephritis | <i>E. coli</i> 10 ⁸ | 75 × 2 × 5 | excellent | — | — | — |

nd: not detected

菌が消失したのは1例（急性腎盂腎炎）のみであった。

6. 症例報告 (Fig. 2)

No. 6. S. K. 69才 ♂ 細菌性肺炎

入院約1週間前から、咳嗽、喀痰、発熱があり入院した。Netilmicin 100 mg 1日2回、14日間投与で自覚症状、左上肺野の陰影の消失をみた。原因菌は不明であ

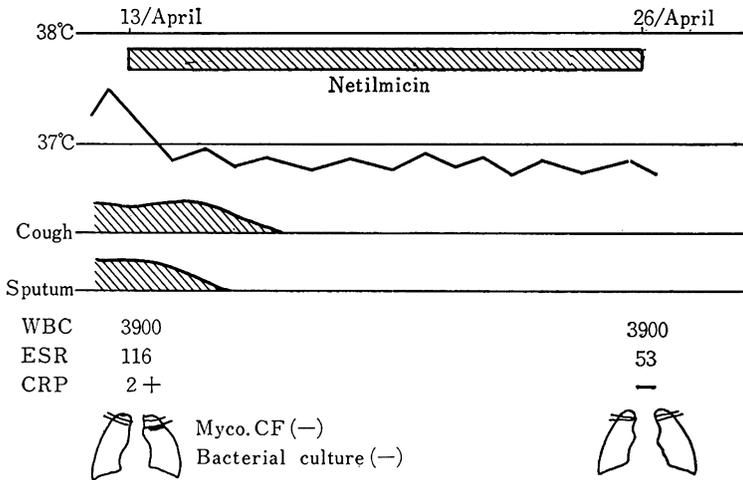
った。

No. 8. K. O. 39才 ♂ 細菌性肺炎

約3年前より肺結核後の呼吸不全で入院中であった。咳嗽、喀痰、発熱、呼吸困難があり、Netilmicin 75 mg 1日2回、5日間の投与で自覚症状、右下肺野の陰影の消失をみた。検出された菌は *H. parainfluenzae* であ

Fig. 2

Case No. 6 : S.K. 69y.o. M. Pneumonia



Case No. 8 : K.O. 39y.o. M. Pneumonia

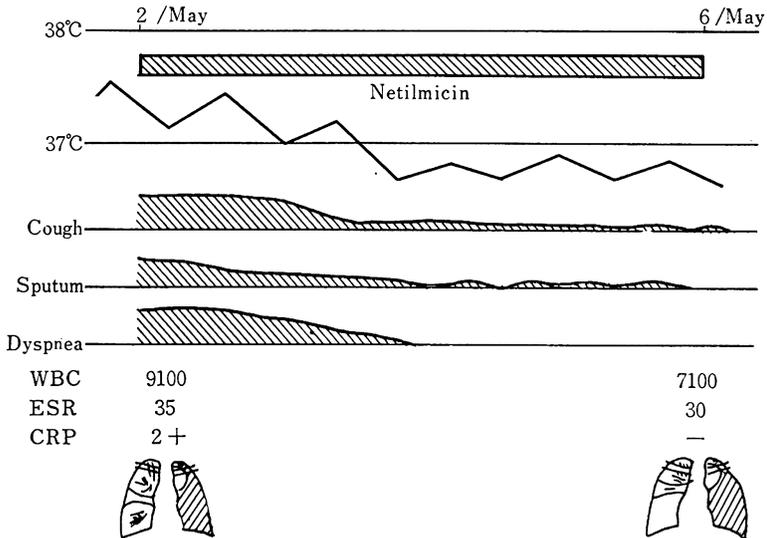
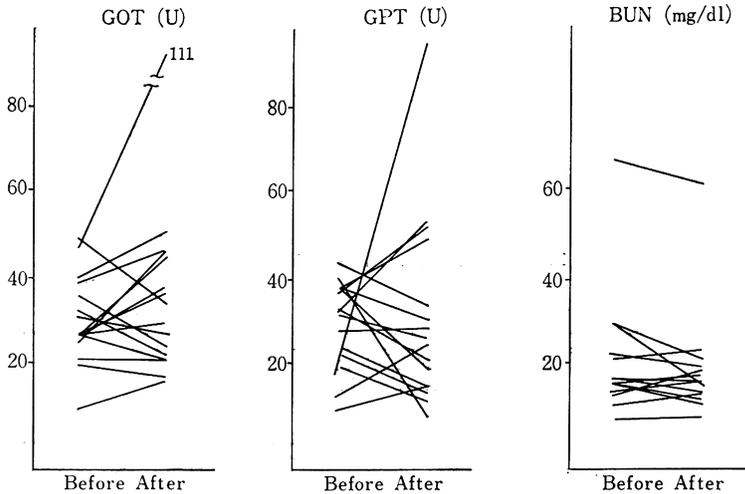


Fig. 3 Laboratory findings before & after Netilmicin administration



った。

7. 副作用 (Fig. 3, Table 6)

トランスアミナーゼの一過性上昇が1例に認められた。PSP, 検尿所見の悪化はみられなかった。聴力検査を7例に実施したが、有意な聴力低下は認められなかった。筋注部位の強い疼痛を訴えたものもいなかった。

Ⅲ. 考 察

臨床成績での有効率は65%であった。これは JAHRE²⁾らの成績に比してやや劣るようである。無効例を検討してみると、全例 *P. aeruginosa* が原因菌となっている。MIC でも *P. aeruginosa* は他の菌種より劣っており、臨床成績とも一致する。やや有効例については原疾患、基礎疾患、原因菌などに一定の傾向は認められなかった。細菌学的成績では *E. coli*, *Klebsiella* にすぐれた抗菌力を示した。これは JAHRE, CHADWICK³⁾らの成績

と一致する。しかし CHADWICK らの報告のように GM耐性の *Pseudomonas* に対して Netilmicin が有効であるという菌株はみられなかった。副作用も肝障害(トランスアミナーゼの一過性上昇)が1例と少く、腎毒性、聴器毒性も認められずすぐれた抗生剤といえる。

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) JAHRE, J. A.; K. P. FU & H. G. NEU: Clinical Evaluation of Netilmicin Therapy in Serious Infections. Am. J. Med. 66: 66~73, Jan. 1979.
- 3) CHADWICK, P.; A. W. BRUCE, T. D. V. COOKE & G. J. HARDY: Therapeutic Experience with Netilmicin. Can. Med. Assoc. J. 119: 1189~1193, 18, 1978.

Table 6 Laboratory findings before and after administration of Netilmicin (before (after))

| No. | Ht (%) | Hb (g/dl) | RBC $\times 10^4$ | WBC | GOT | GPT | Al-P | BUN | Creatinine | ESR/h | CRP | PSP (15%) | Urine albumin |
|--------------|------------------|------------------|----------------------|------------------|------------|----------|-------------|----------|------------|------------|-----|------------|----------------|
| Normal value | M39~52 F35~48 | M14~16 F12~15 | M410~530 F380~480 | 5,000~8,000 | 8~50 | 5~50 | 30~120 | 8~20 | 0.7~0.5 | | | | |
| 1 | 37 41 | 11.7 12.3 | 407 435 | 8,700 6,000 | 26 44 | 37 51 | 77 73 | 10 14 | 0.9 1.1 | 65 20 | + | 38 37 | - ± |
| 2 | 42 44 | 12.7 13.4 | 486 501 | 8,500 8,700 | 10 16 | 40 9 | 93 109 | 13 18 | 0.9 1.2 | 60 23 | 3+ | 22.5 28 | - - |
| 3 | 38 37 | 11.9 12.0 | 404 406 | 5,400 6,600 | 22 23 | 15 16 | 80 68 | | | 37 -9 | - | 38 41 | - - |
| 4 | 43 41 | 13.3 12.6 | 375 343 | 8,200 7,900 | 27 36 | 13 24 | 73 66 | 21 21 | 0.9 1.0 | 4 10 | 2+ | | - |
| 5 | 38 42 | 10.8 12.8 | 361 402 | 7,000 5,000 | 38 45 | 28 28 | 11.7 9.8 | 29 22 | 1.2 1.2 | 118 25 | 6+ | | - - |
| 6 | 38 65 | 12.2 11.2 | 387 364 | 3,700 3,900 | 27 29 | 23 14 | 95 99 | 15 14 | 1.2 1.2 | 116 53 | 2+ | | |
| 7 | 30 36 | 8.4 11.0 | 322 331 | 8,000 6,800 | 20 17 | 10 15 | 75 95 | 11 15 | 0.6 0.8 | | + | | |
| 8 | 46 37 | 12.9 10.7 | 557 447 | 9,100 7,100 | 18 - | 15 - | 97 - | 13 - | 0.8 - | 35 30 | 2+ | | - - |
| 9 | 35 26.6 | 10.5 8.3 | 290 223 | 4,900 5,500 | 49 34 | 43 34 | 57 46 | 15 12 | 0.7 0.8 | | 6+ | | |
| 10 | 40 45 | 12.3 13.7 | 431 485 | 127,000 4,300 | 27 21 | 32 27 | 120 105 | 16 15 | 1.1 1.1 | 50 26 | 2+ | 35 34 | - - |
| 11 | 32 33 | 9.8 9.8 | 344 348 | 5,700 4,800 | 33 21 | 32 22 | 55 51 | 29 15 | 1.3 0.9 | 128 100 | 5+ | 16 20 | + |
| 12 | 41 37 | 12.4 11.0 | 430 486 | 13,600 12,400 | 46 111 | 18 94 | 160 306 | 15 12 | 1.1 1.1 | 82 110 | | | - - |
| 13 | 30 31 | 8.7 9.0 | 397 397 | 2,400 3,300 | 229 184 | 92 72 | 282 215 | 14 15 | 0.9 0.9 | 76 80 | + | | Urinalysis |
| 14 | 36 39 | 10.8 12.4 | 403 430 | 6,700 4,100 | 15 24 | 63 14 | 71 64 | 11 15 | 1.0 1.0 | 35 36 | 4+ | 42 35 | W# R- W- R- |
| 15 | 26 25 | 8.0 7.5 | 312 299 | 9,800 7,600 | 21 21 | 24 15 | 93 110 | 66 61 | 3.6 3.7 | 100 148 | 6+ | | W# R+ W# R+ |
| 16 | 39 37 | 12.8 11.1 | 459 411 | 6,300 7,600 | 31 27 | 38 49 | 119 104 | 11 - | 1.0 - | 58 55 | - | | W# R+ W+ R+ |
| 17 | 38 42 | 11.1 12.9 | 400 456 | 5,200 4,600 | 39 20 | 26 37 | 125 108 | 22 29 | 0.7 0.9 | 39 21 | - | 7.5 23 | W- R- W+ R+ |
| 18 | 43 40 | 14.1 12.0 | 440 403 | 34,400 13,600 | 29 25 | 39 30 | 159 144 | | | | 2+ | | W# R+ W+ R+ |
| 19 | 39 41 | 12.3 12.4 | 416 425 | 4,500 6,100 | 37 24 | 20 13 | 73 74 | 16 14 | 0.8 1.1 | 73 86 | | | W# R- W+ R- |
| 20 | 34 39 | 11.7 11.7 | 375 416 | 5,800 6,700 | 39 50 | 32 50 | 61 120 | 7 7 | 0.8 1.0 | | | | W# R+ W- R+ |

CLINICAL STUDY WITH NETILMICIN

MASATAKA KATSU, KENICHI OKAYAMA, HISASHI TAKIZUKA,
MASATO NAKANO, KUNIO IMATAKA, MIEKO KAWAI,
TAKASHI SOHMA, MASANORI ADACHI, REIKO KANZAKI
and SHUN ARAI

Kasumigaura National Hospital

AKIO AOYAGI and IWAO TAKANAMI

Muramatsu Seiranso National Sanatorium

Netilmicin was given to 20 patients, 13 with respiratory tract infections and 7 with urinary tract infections. The drug was administered intramuscularly at a daily dose of 150 mg or 200 mg.

- 1) Efficacy rate was counted 61% in respiratory tract infections and 71% in UTI. The overall efficacy was 65%.
- 2) Netilmicin was especially effective to infections by *E. coli* and *Klebsiella* and not so effective to infections by *P. aeruginosa*.
- 3) Transient elevation of transaminases was noted in one case. Nephrotoxicity and ototoxicity were not noted.