

Netilmicin に関する基礎的・臨床的研究

上田 泰

東京慈恵会医科大学

斉藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也

山路武久・井原裕宣・北条敏夫・三枝幹文

宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

Netilmicin について若干の検討を行った結果、以下のごとき結論を得た。

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各50株, *E. cloacae* 12株, *C. freundii* 10株および *S. marcescens* 13株に対する Netilmicin のMIC は、それぞれ $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.2 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$, $0.78 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$, $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ および $6.25 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$ であり、*E. coli* および *K. pneumoniae* に対する抗菌力は、Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin, Amikacin, Sisomicin などと同等か、またはこれらよりやや優れていたが、*P. aeruginosa* に対してはこれら5剤とほぼ同等であった。

健康志願者3例に Netilmicin 75 mg および 100 mg を1回筋注した際の血中濃度は注射後30分～1時間で peak に達し、その平均値はそれぞれ $6.3 \mu\text{g/ml}$, $10.4 \mu\text{g/ml}$ であり、以後減少して6時間目の平均値はそれぞれ $0.4 \mu\text{g/ml}$, $1.2 \mu\text{g/ml}$ となった。血中半減期は1.4～1.8時間であった。本剤の尿中への排泄は良好で、注射後6時間までの平均尿中回収率は、75 mg 筋注時で約60%, 100 mg 筋注時で約80%であった。

呼吸器感染症4例、尿路感染症9例の計13例に Netilmicin を使用し、臨床効果は11例が有効であり、細菌学的には原因菌17株のうち10株が消失した。本剤使用期間中に耳鳴1例、血清 transaminase 値の上昇1例がみられた。

緒 言

Netilmicin は新しく開発された Aminoglycoside 剤であり、Sisomicin の1位の amino 基を ethyl 化して得られる半合成物質で、単一成分から成る。従来の Aminoglycoside に比して、抗菌作用における耐性 pattern の特異性があり、また腎毒性、聴器毒性が少ないといわれている。

今回、我々は Netilmicin について若干の基礎的・臨床的検討を行なったので、以下にその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 各50株, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 12株, *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) 10株および *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 13株に対する Netilmicin の最小発育阻止濃度(MIC)を、

日本化学療法学会標準法によって平板希釈法で測定した。また同時に Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK) および Sisomicin (SISO) の MIC をあわせて測定し、本剤の抗菌力と比較した。接種菌量は1夜培養菌液をブイヨンで100倍に希釈して用いた。

2. 成 績

E. coli に対する Netilmicin の抗菌力は Fig. 1, Fig. 2 に示す通りで、MIC の分布は $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲で、すべての株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止されており、分布の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。これは SISO と同等であり、2倍希釈系列で GM, DKB, TOB よりも1～2段階、AMK よりも2段階優れた成績である。GM, AMK とも MIC はほぼ相関しているが、GM 耐性で Netilmicin 感受性の株が2株みとめられた。

K. pneumoniae に対する本剤の MIC は Fig. 3, Fig.

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to Netilmicin
50 strains

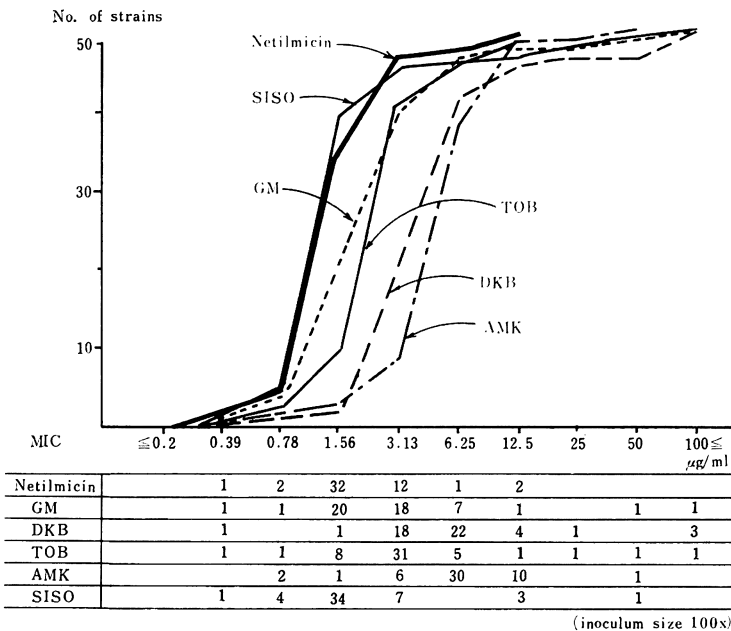


Fig. 2 Correlogram between Netilmicin and GM or AMK
E. coli 50 strains

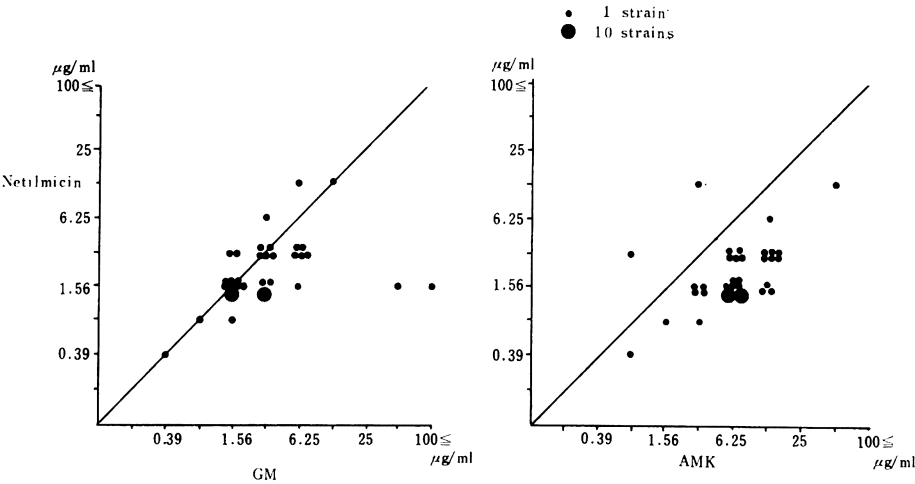


Fig. 3 Susceptibility of *K. pneumoniae* to Netilmicin
50 strains

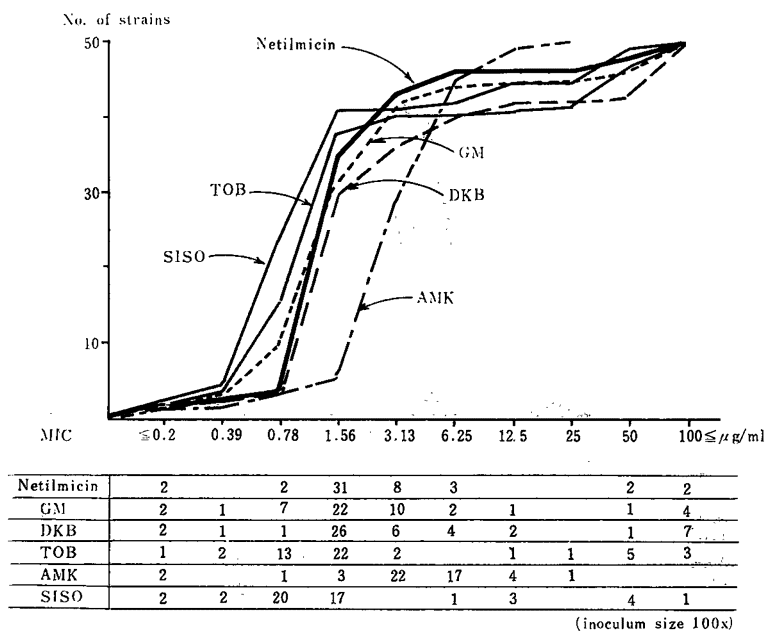


Fig. 4 Correlogram between Netilmicin and GM or AMK

K. pneumoniae 50 strains

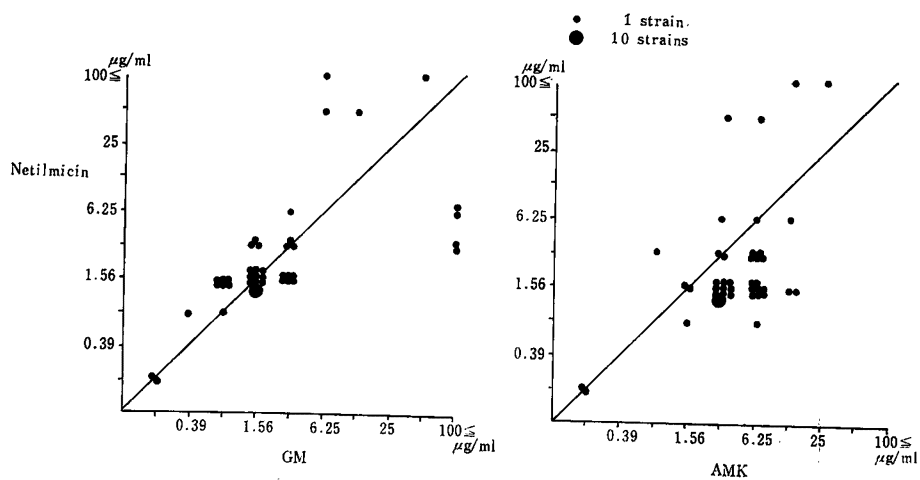


Fig. 5 Susceptibility of *P. aeruginosa* to Netilmicin
50 strains

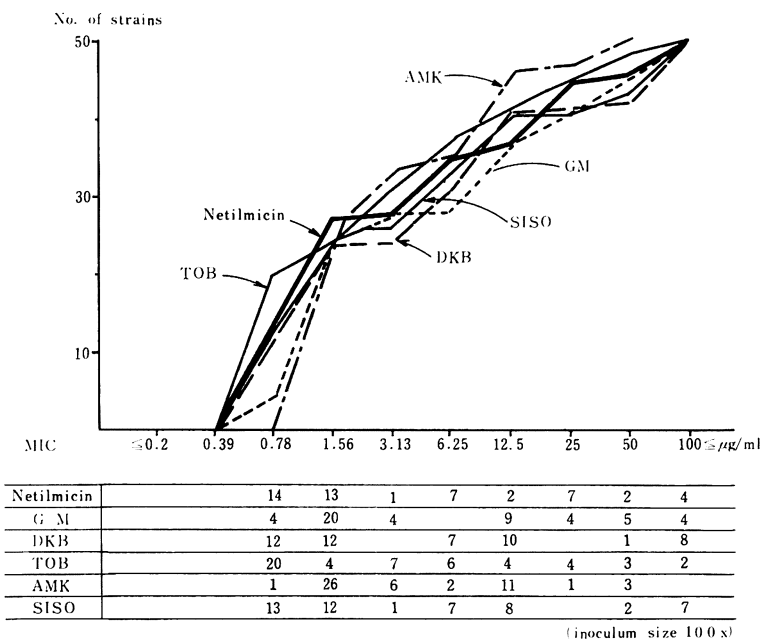
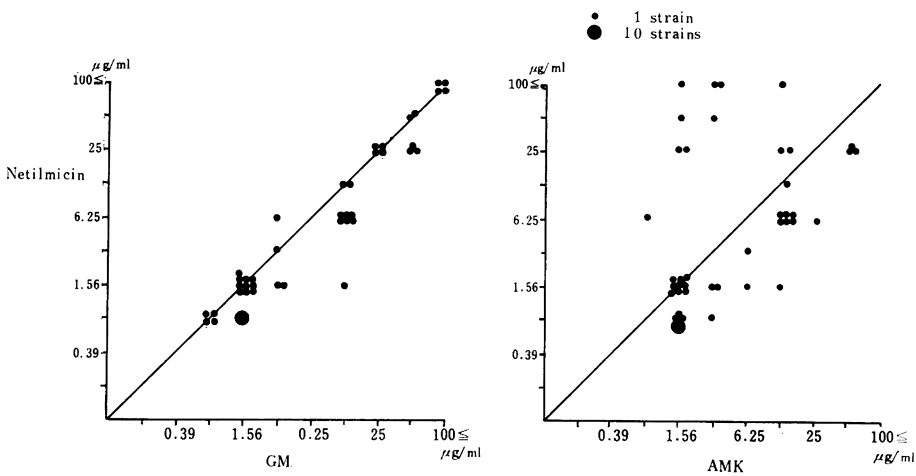


Fig. 6 Correlogram between Netilmicin and GM or AMK
P. aeruginosa 50 strains



4 に示す通り, $\leq 0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に広く分布しており, その peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で, 約90%の株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止されていた。この成績は GM, DKB, TOB とほぼ同等であるが, SISO よりは1段階劣り, また AMK よりは1段階優れていた。GM, AMK とも MIC はほぼ相関しているが, GM 耐性で Netilmicin 感受性の株は4株であった。

P. aeruginosa に対する本剤の MIC は Fig. 5, Fig. 6 に示す通り, $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と広い分布を示し, その peak は $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり, 約75%の株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止されていた。この成績は DKB, TOB, SISO と同等で, GM, AMK よりも1段階優れたものである。GM とは MIC がほぼ相関するが, 本剤に $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した13株のうち10株は, AMK の $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止がみられた。

E. cloacae (Fig. 7, 10), *C. freundii* (Fig. 8, 10), *S. marcescens* (Fig. 9, 10) に対する本剤の MIC は, それぞれ $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していたが, 株数が少なかったた

めに他剤との比較において一定の傾向を把握することはできなかった。

II. 吸収, 排泄, 代謝

1. 測定方法

1) 血中濃度

健康志願者3例(平均年齢19才, 平均体重59 kg)に, Netilmicin 75 mg, 100 mg または GM 60 mg をそれぞれ1回筋注した際の血中濃度を cross over で測定した。血中濃度は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし, 標準希釈には pH 8.0 の磷酸緩衝液を用いた cup 法で測定した。それらの測定値をもとに, 「IBM 科学計算ライブラリー: SL-Math. Package」の program により computer で解析して, simulation curve と各種薬動力学的 parameter を求めた。

2) 尿中排泄

血中濃度測定に際して同時に, 0~2, 2~4, 4~6時間の尿中濃度を測定し, この値に尿量を乗じて尿中排泄量を算出した。さらに使用量との比から筋注後6時間までの尿中回収率を求めた。尿中濃度の測定は, 血中

Fig. 7 Susceptibility of *E. cloacae* to Netilmicin

12 strains

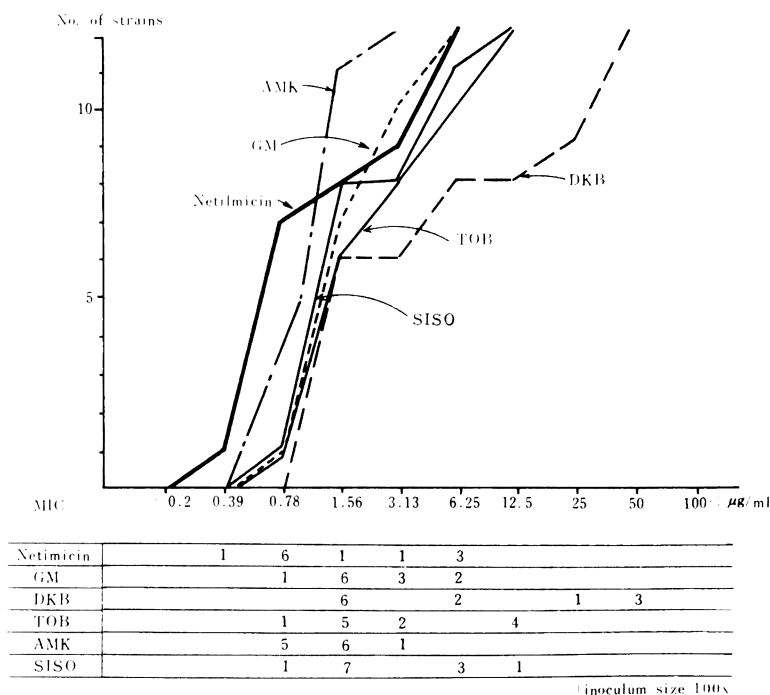


Fig. 8 Susceptibility of *C. feundii* to Netilmicin
10 strains

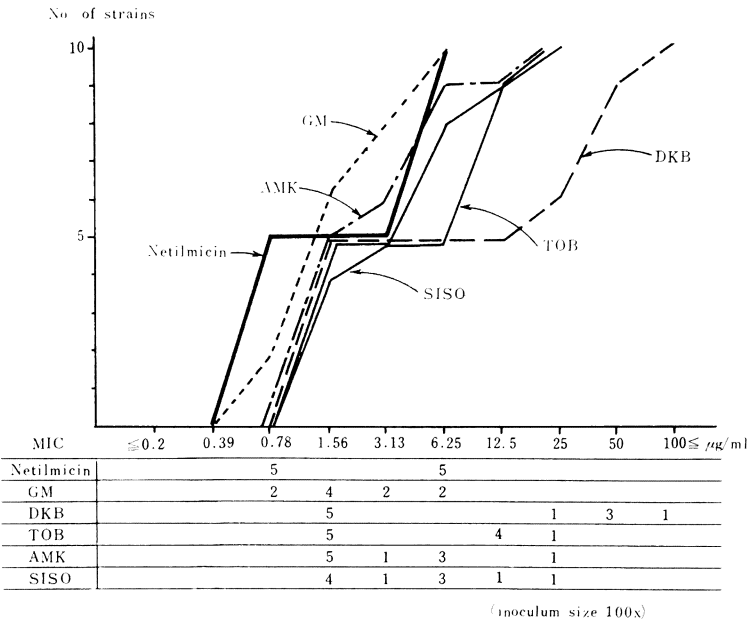
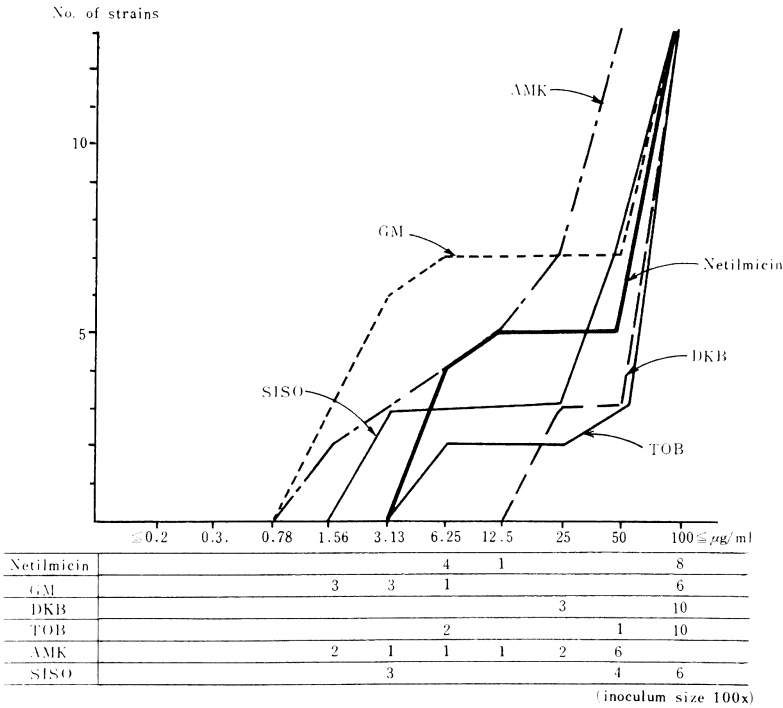


Fig. 9 Susceptibility of *S. marcescens* to Netilmicin
13 strains



濃度の場合と同様に *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた cup 法によった。

3) 尿中代謝物

上記の尿中排泄測定に際して、健康志願者 2 例の

Netilmicin 75 mg, 100 mg 筋注後 0～2 時間尿, 2～4 時間尿について、尿中代謝物の有無を TLC-bioautography による分析にて検討した。

Fig. 10 Correllogram between Netilmicin and GM or AMK

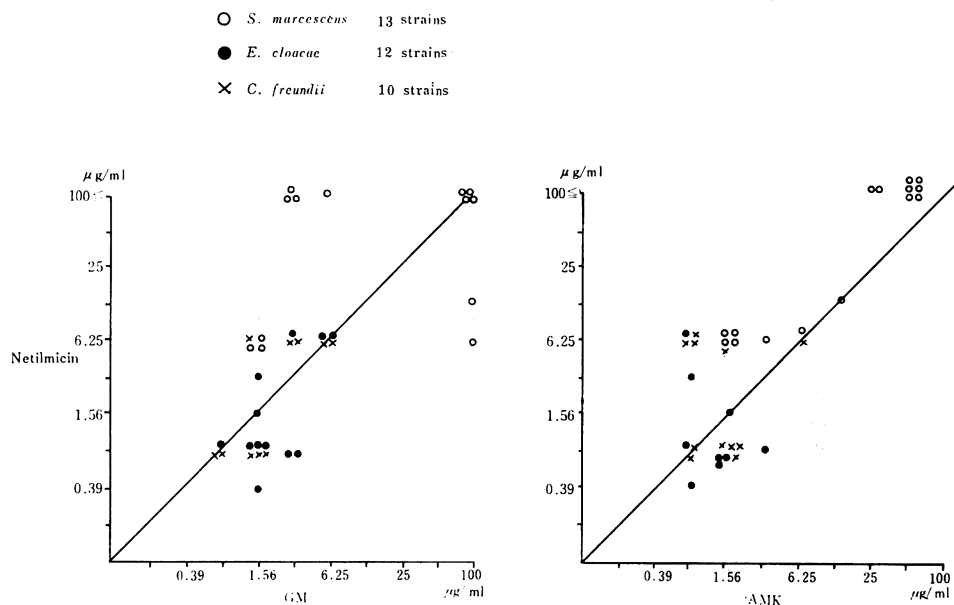


Table 1 Serum levels of Netilmicin and Gentamicin
Healthy volunteers, cross over (N=3)

Drug and dose	Case	Serum levels (µg/ml)					
		1/4	1/2	1	2	4	6 hrs
Netilmicin 75 mg	Y. S.	4.3	4.5	4.6	3.8	1.2	0.40
	H. N.	7.3	7.7	8.7	4.1	1.3	0.53
	Y. M.	5.1	5.5	5.6	3.1	1.2	0.32
	Mean	5.57	5.90	6.30	3.67	1.23	0.42
	±SD	±1.55	±1.64	±2.14	±0.51	±0.06	±0.11
Netilmicin 100 mg	Y. S.	8.9	10.1	8.2	4.3	2.1	1.0
	H. N.	10.1	11.4	8.9	6.7	3.6	1.2
	Y. M.	9.5	9.8	8.2	6.7	2.7	1.5
	Mean	9.50	10.43	8.43	5.90	2.80	1.23
	±SD	± 60	±0.85	±0.40	±1.39	±0.75	±0.25
GM 60 mg	Y. S.	4.5	6.8	5.6	3.6	1.1	0.23
	H. N.	5.4	8.5	7.6	4.0	0.9	0.42
	Y. M.	5.4	5.8	4.9	3.2	1.0	0.40
	Mean	5.10	7.03	6.03	3.60	1.0	0.35
	±SD	±0.52	±1.37	±1.40	±0.40	±0.10	±1.04

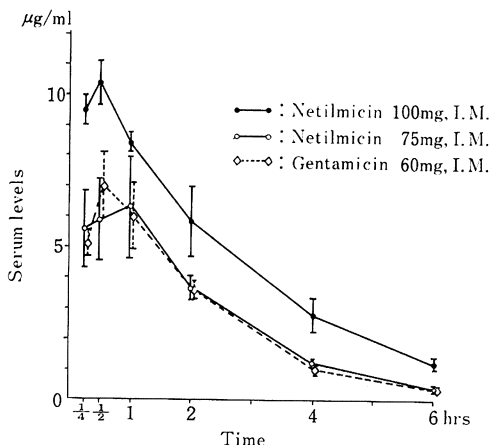
2. 成績

1) 血中濃度

健康志願者3例に cross over で Netilmicin 75 mg, 100 mg, GM 60 mg 1回筋注した際の血中濃度の推移は, Table 1, Fig.11 に示す通りである。血中濃度の peak は 75 mg 筋注では注射後1時間に, 100 mg 筋注では30分目にみられ, その平均値はそれぞれ 6.3(4.6

~8.7) $\mu\text{g/ml}$, 10.4 (9.8~11.4) $\mu\text{g/ml}$ であった。以後, 時間の推移とともに血中濃度は漸減し, 注射後6時間目の平均値はそれぞれ 0.4 (0.3~0.5) $\mu\text{g/ml}$, 1.2 (1.0~1.5) $\mu\text{g/ml}$ となり, 血中半減期はそれぞれ平均 1.4 (1.1~1.8) 時間, 1.8 (1.3~2.1) 時間であった。Netilmicin 75 mg と 100 mg 筋注時との間には, 明らかに dose response が認められた。

Fig. 11 Serum levels of Netilmicin and Gentamicin Healthy volunteers, cross over (N=3)



GM 60 mg 筋注では, 血中濃度の peak は注射後30分目にみられ, その平均値は 7.0 (5.8~8.5) $\mu\text{g/ml}$ であった。Netilmicin 75 mg 筋注の場合と比較すると, 注射後30分目の平均値ではわずかに差がみられたが有意の差ではなく, 1時間以降は両剤ともほぼ同様の推移を示した。6時間目の平均値は 0.4 (0.2~0.4) $\mu\text{g/ml}$ であり, 血中半減期は 1.1 (0.8~1.4) 時間であった。

薬動学的解析の結果は Table 2, Fig.12 に示す通りで, Netilmicin 75 mg, 100 mg, GM 60 mg 1回筋注のいずれも, 注射後30分前後にそれぞれ平均 6.6 (5.0~8.8) $\mu\text{g/ml}$, 10.3 (9.9~11.0) $\mu\text{g/ml}$, 6.9 (5.9~8.3) $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が推定された。また Netilmicin 75 mg と 100 mg との間には明らかな dose response を示し, Netilmicin 75 mg と GM 60 mg ではほぼ同様の simulation curve が得られた。

2) 尿中排泄

健康志願者3例に Netilmicin 75 mg, 100 mg または GM 60 mg をそれぞれ1回筋注した際の尿中排泄量

Table 2 Pharmacokinetic parameters

Drug and dose	Case	Age (yrs)	Sex	BW (kg)	Ka	Kel	T1/2 (hrs)	Vd	AUC	Cmax	Tmax
Netilmicin 75 mg	Y. S.	19	M	68	4.27	0.39	1.76	11.70	16.27	5.03	0.62
	H. N.	18	M	55	3.25	0.65	1.07	5.68	20.29	8.82	0.62
	Y. M.	20	M	54	4.30	0.52	1.35	9.44	15.39	5.96	0.56
	Mean (±SD)				3.94 ±0.60	0.52 ±0.13	1.39 ±0.35	8.94 ±3.04	17.32 ±2.61	6.60 ±1.97	0.60 ±0.03
Netilmicin 100 mg	Y. S.	19	M	68	6.04	0.52	1.34	8.00	24.11	9.93	0.45
	H. N.	18	M	55	7.43	0.36	1.94	7.79	35.75	11.01	0.43
	Y. M.	20	M	54	8.49	0.34	2.06	8.78	33.69	9.97	0.40
	Mean (±SD)				7.32 ±1.23	0.41 ±0.10	1.78 ±0.38	8.19 ±0.52	31.18 ±0.61	10.30 ±0.61	0.43 ±0.03
GM 60 mg	Y. S.	19	M	68	3.24	0.60	1.16	6.34	15.78	6.45	0.64
	H. N.	18	M	55	2.33	0.84	0.82	4.04	17.59	8.34	0.68
	T. M.	20	M	54	6.19	0.48	1.44	8.18	15.17	5.91	0.45
	Mean (±SD)				3.92 ±2.02	0.64 ±0.18	1.14 ±0.31	6.19 ±2.07	16.18 ±1.26	6.90 ±1.27	0.59 ±0.13

と尿中回収率は、Table 3, Fig. 13 に示す通りである。尿中排泄量は最初の2時間ではそれぞれ平均 31.6(27.0~35.3) mg, 45.3 (42.2~48.7) mg, 25.0 (22.6~26.4) mg であり、その尿中回収率はそれぞれ平均約 40 (30~47) %, 45 (42~49) %, 42 (38~44) %であった。2~4時間, 4~6時間では尿中排泄量は漸減し、注射後6時間目までの累積排泄量はそれぞれ平均

44.3 (40.6~49.9) mg, 80.8 (79.9~82.0) mg, 36.2 (35.1~37.4) mg であり、累積尿中回収率はそれぞれ平均約59 (54~67) %, 81 (80~82) %, 60 (59~62) %であった。Netilmicin 75 mg と 100 mg とでは2~4時間尿での回収率に差があるために、累積回収率に約60%, 80%と差がみられたが、Netilmicin 75 mg と GM 60 mg とではほぼ近似した成績が得られた。

Fig. 12 Serum levels of Netilmicin and Gentamicin
Healthy volunteers, cross over (N=3)

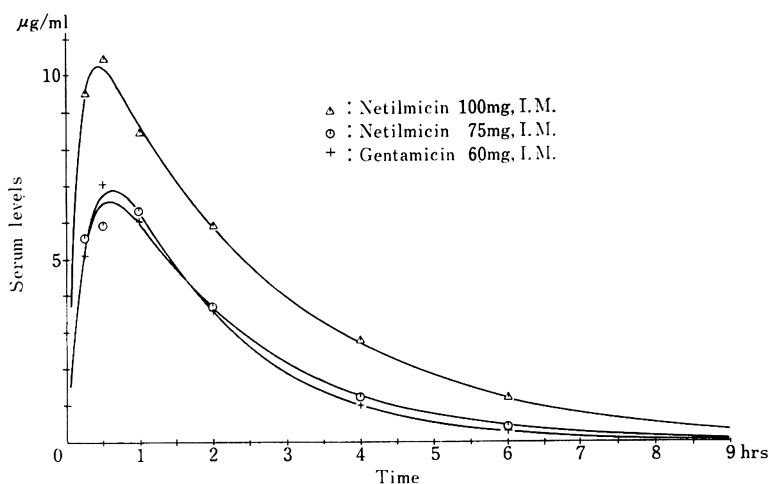


Table 3 Urinary excretion of Netilmicin and Gentamicin
Healthy volunteers, cross over (N=3)

Drug and dose	Case	0-2		2-4		4-6		0-6 hrs	
		Recovery (mg)	Rate (%)	Recovery (mg)	Rate (%)	Recovery (mg)	Rate (%)	Recovery (mg)	Rate (%)
Netilmicin 75 mg	Y. S.	27.02	30.02	5.67	9.45	7.90	13.10	40.59	54.12
	H. N.	35.33	47.13	9.98	13.31	4.58	6.10	49.89	66.52
	Y. M.	32.30	43.07	6.66	8.89	3.69	4.80	42.56	56.75
	Mean	31.55	40.07	7.44	10.55	5.36	8.00	44.34	59.13
	±SD	±4.20	±8.94	±2.26	±2.41	±2.25	±4.46	±4.90	±6.53
Netilmicin 100 mg	Y. S.	48.72	48.72	23.68	23.68	7.54	7.54	79.94	79.94
	H. N.	42.24	42.24	27.88	27.88	11.88	11.88	82.00	82.00
	Y. M.	44.80	44.80	22.50	22.50	13.18	13.18	80.48	80.48
	Mean	45.25	45.25	24.59	24.69	10.87	10.87	80.81	80.81
	±SD	±3.26	±3.26	±2.83	±2.83	±2.95	±2.95	±1.07	±1.07
GM 60 mg	Y. S.	26.00	43.33	8.63	14.39	1.62	2.70	36.25	60.42
	H. N.	26.40	44.00	7.85	13.08	3.11	5.18	37.36	62.27
	Y. M.	22.57	37.62	8.40	14.01	4.15	6.92	35.12	58.53
	Mean	24.99	41.65	8.29	13.83	2.96	4.93	36.24	60.41
	±SD	±2.11	±3.51	±0.40	±0.67	±1.27	±2.12	±1.12	±1.87

3) 尿中代謝物

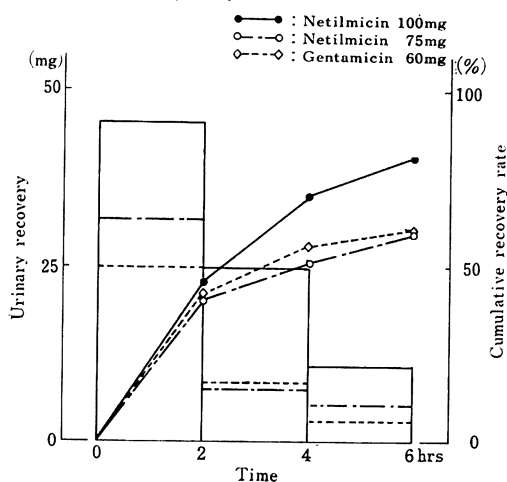
健康志願者2例の Netilmicin 75 mg, 100 mg 筋注後0～2時間尿, 2～4時間尿について, 尿中代謝物の有無を分析した成績は Table 4 に示す通りである。いずれの試料についても抗菌活性を示す物質は1種類のみで, 対照の Netilmicin 標準品の Rf 値とほぼ一致していた。

Ⅲ. 臨床成績

1. 対象症例

呼吸器感染症4例(細菌性肺炎3例, 気管支拡張症に

Fig. 13 Urinary excretion of Netilmicin and Gentamicin Healthy volunteers, cross over (N=3)



合併した肺感染症1例) および尿路感染症9例(慢性膀胱炎5例, 急性腎盂炎1例, 慢性腎盂腎炎3例)に Netilmicin を使用した。年齢分布は27～76才平均(50.8)才, 男9例, 女4例である (Table 5)。

2. 使用方法ならびに使用期間

本剤の1日使用量は 75～225 mg で1～3回に分割筋注した。1回使用量は 75 mg または 100 mg である。使用期間は3～15日間, 総使用量は300～1,725 mg である。

3. 効果判定

臨床効果は自・他覚所見の改善により判定し, 両所見とも3日以内に改善したものを著効, 7日以内の改善を有効, 自・他覚所見のいずれかの改善がみられたものをやや有効, 改善がみられないかまたは増悪がみられたものを無効とした。

細菌学的効果は本剤使用前後の原因菌の消長により判定し, 消失, 減少, 存続, 菌交代の4段階とした。

4. 成績

1) 呼吸器感染症

4例中3例にそれぞれ *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens* が検出されたが, 他の1例では原因菌は不明であった。本剤の使用により3例中2例に原因菌の消失がみられ, 臨床的にも4例中3例が著効または有効という成績であった。細菌学的にも臨床的にも無効であった1例は, 老人性痴呆で *P. aeruginosa* による肺炎をくりかえしている症例であった (Table 5)。

2) 尿路感染症

尿路感染症9例の原因菌は, *E. coli*, *K. pneumoniae*

Table 4 Bioautogram of Netilmicin Healthy volunteers, urine

Solvent	Netilmicin	Rf			
		Case: H. N.		Case: Y. M.	
		0-2*	2-4**	0-2*	2-4**hrs
A	0.48	0.46	0.47	0.47	0.51
B	0.69	0.68	0.62	0.71	0.70
C	0.62	0.61	0.67	0.61	0.63

Solvent A; chloroform: methyl alcohol: conc. aqueous ammonia (1: 1: 1) lower phase

B; chloroform: methyl alcohol: 7 % aqueous ammonia (1: 2: 1)

C; chloroform: methyl alcohol: conc. aqueous ammonia (27: 11: 2.6)

* Urine from a subject received 75 mg of Netilmicin was used.

** Urine from a subject received 100 mg of Netilmicin was used.

Table 5 Cases of infection treated

Cases				Clinical diagnosis	Causative organisms	Administration	
No.	Name	Age	Sex			Daily dose	Duration
1	S. Y.	54	F	Bacterial pneumonia	<i>S. marcescens</i>	150 mg	10 days
2	H. H.	42	M	Bacterial pneumonia	N. D.	150	8
3	A. K.	79	M	Bacterial pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	100	10
4	M. M.	27	M	Bronchiectasis	<i>P. fluorescens</i>	225 150	3 7
5	K. I.	38	F	Chronic cystitis	<i>K. pneumoniae</i>	150	15
6	T. E.	49	F	Chronic cystitis	<i>P. inconstans</i> <i>K. pneumoniae</i>	150	3
7	K. M.	40	M	Chronic cystitis	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. inconstans</i>	150	3
8	S. S.	47	M	Chronic cystitis	<i>P. aeruginosa</i>	150	3
9	S. F.	65	F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	150	7
10	Y. T.	34	M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	150	10
11	R. K.	31	M	Chronic pyelonephritis	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	150	8
12	R. K.	31	M	Chronic pyelonephritis	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. morganii</i>	150	10
13	S. I.	77	M	Chronic pyelonephritis	GNB	75	4

Table 6 Summary of clinical response to Netilmicin

Clinical diagnosis	No. of cases	Clinical response		Bacteriologic response	
		Sat.	Unsat.	Cure	Failure
R. T. I.	4	3	1	2	1
U. T. I.	9	8	1	8	6
Total	13	11	2	10	7

P. aeruginosa, 同定不能の gram 陰性桿菌が各 1 例, *E. coli* と *K. pneumoniae*, *K. pneumoniae* と *P. inconstans*, *P. aeruginosa* と *P. inconstans*, *E. coli* と *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* と *P. morganii* の混合感染が各 1 例であった。全 14 株の原因菌のうち本剤使用によって消失がみられたのは 8 株であった。細菌尿が存続した 5 例 (6 株) のうち 4 例は、いずれも基礎疾患を有するか、留置カテーテルを装着した症例であった。臨床的には 9 例中 8 例が著効または有効と判定された (Table 5)。

3) 総合成績

以上の臨床成績を要約すると Table 6 の通りで、臨床的には 13 症例中 11 例が著効または有効であり、細菌学的には原因菌の検出できた 12 症例の 17 株のうち 10 株が消失した。原因菌を菌種別にみると、*E. coli* (3 株), *K. pneumoniae* (3 株), *S. marcescens* (1 株), *P. fluorescens* (1 株), *P. morganii* (1 株) はすべて消失したが、*P. aeruginosa* は 5 株とも細菌学的な効果がみられなかった。

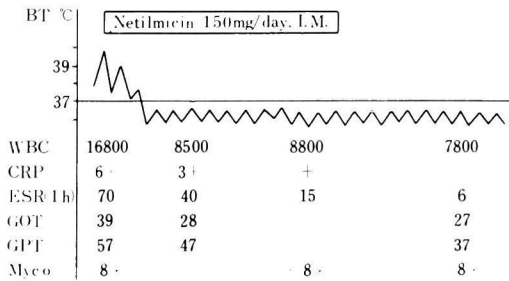
13 症例のうち、興味のもたれた症例 2 (Fig. 14~18)

with Netilmicin

Results		Side effects	Remarks
Bacterio-logical	Clinical		
Eradicated	Good	S-GOT ↑ S-GPT ↑	Cor pulmonale
Inevaluable	Excellent	Tinnitus	
Persisted	Fair		Senile dementia Pulmonary T. B.
Eradicated	Good		Chr. sinusitis
Eradicated	Good		D. M.
Eradicated Eradicated	Excellent		Indwelling catheter
Persisted Persisted	Good		Indwelling catheter
Persisted	Good		Indwelling catheter
Eradicated Eradicated	Good		C. V. A.
Eradicated	Excellent		Membranous lipodystrophy
Persisted Eradicated	Good		Urolithiasis
Persisted Eradicated	Good		Urolithiasis
Persisted	Poor		

Fig. 14 Case No.2-42y, male, Bacterial pneumonia

Case No. 2-42y, male, Bacterial pneumonia



について以下に述べると、入院時 40℃ の発熱と咳嗽、喀痰がみられ、白血球数 16,000, CRP (6+) で、Fig. 15に示すような胸部X線所見を呈していた。細菌性肺炎の診断のもとに Netilmicin を1回 75 mg, 1日2回筋注したところ、3日後には諸症状の改善ならびに

Fig. 15 Case No.2-42y, male, Bacterial pneumonia

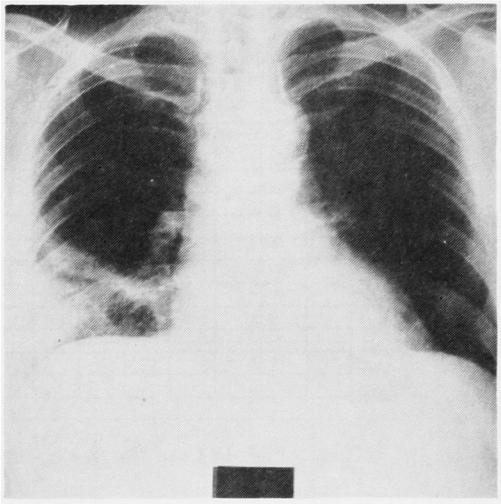


Fig. 16 Case No.2-42y, male, Bacterial pneumonia

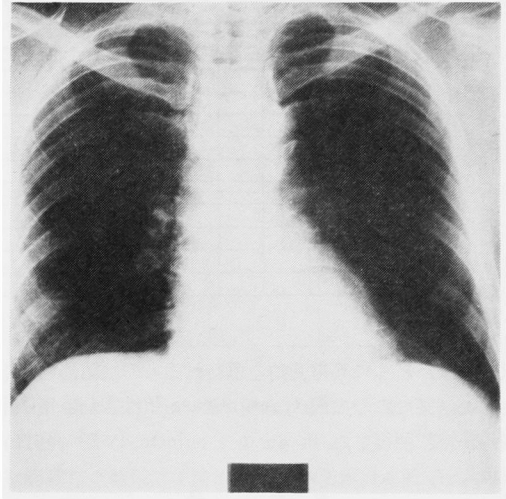


Fig. 16 に示すように左下肺野の肺炎陰影の消失が認められ、著効と判定した。しかし本症例は、本剤使用後5日目から耳鳴が発現し、8日目になって症状を訴えたため直ちに本剤の使用を中止し、聴力検査を実施した。聴力検査の結果は Fig. 17 に示す通りで、片耳性(右側)に高音部の聴力障害が認められた。本剤使用中止後4週目の再検結果では Fig. 18 に示すごとく、中止直後とはほぼ同様で、自覚的にもほとんど改善はみられなかった。

本剤使用前後における各症例の臨床検査値の変動は Table 7 に示す通りである。症例1で S-GOT (25→109 U/ml), S-GPT (19→93 U/ml) の上昇がみられた

Fig. 17 Case No. 2-42y, male, Bacterial pneumonia, Hearing test

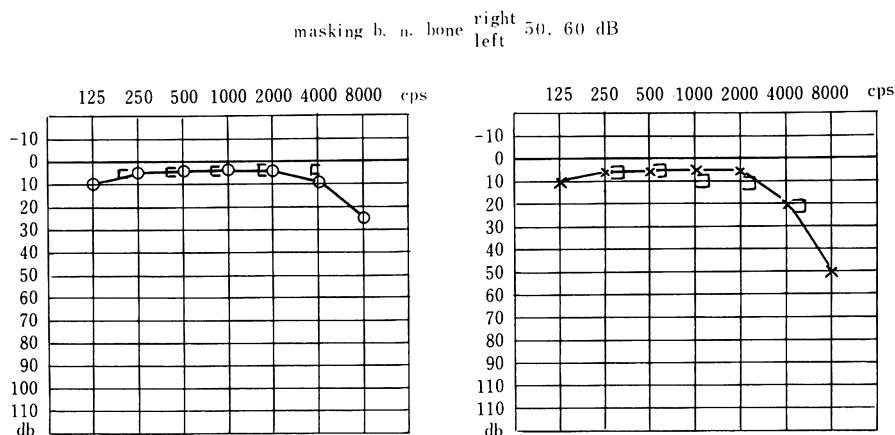
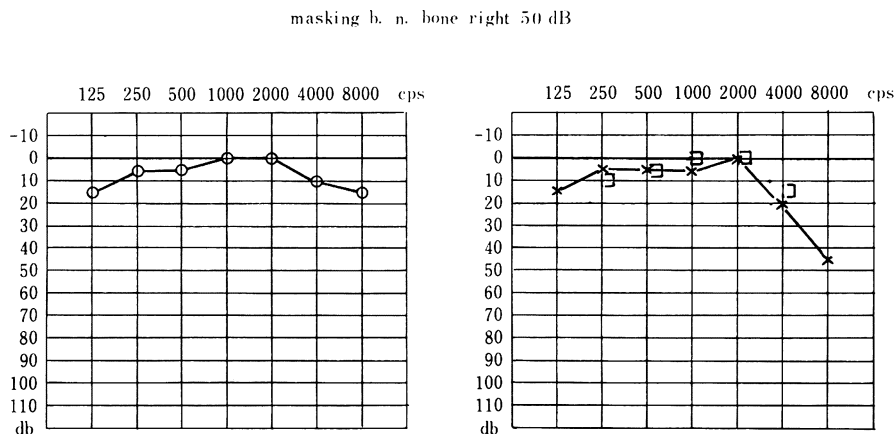


Fig. 18 Case No. 2-42y, male, Bacterial pneumonia, Hearing test



以外には、とくに異常変動と思われるものは認められなかった。またこの血清 transaminase 値は本剤使用中止後に正常に回復した。

Ⅳ. 考 按

1. 抗菌力

Netilmicin は多くの腸内細菌属および *P. aeruginosa* に対して広い抗菌 spectrum と強い殺菌作用を有する抗生剤であるとされている。DHAWAN ら¹⁾ は、臨床分離の *E. coli* 1,687株, *K. pneumoniae* 636株, *S. marcescens* 116株, *P. mirabilis* 383株, *E. aerogenes* 86株, *E. cloacae* 193株, *C. freundii* 69株などに対する Netilmicin の MIC を GM, TOB, AMK のそれと比較検討した成績を報告している。それによると Netilmicin は上記のいずれの菌種においても 4 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で、90%以上の株の発育を阻止し、さらに *P. vulgaris*

38株では80%, *P. aeruginosa* 632株では52%の株が8 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止されている。他剤と比較すると、*P. aeruginosa* では GM, TOB, AMK よりもやや劣り、*S. marcescens* では GM に、*P. mirabilis* および *P. vulgaris* では GM, TOB にやや劣るが、それ以外の各菌種では GM, TOB, AMK よりも2倍希釈系列で同等もしくは1~2段階程度優れた抗菌力を示している。この傾向は菌種および株数は少ないが、KABINS ら²⁾ および WATANAKUNAKORN³⁾ の成績とはほぼ同等で、*S. marcescens* 以外の菌種では Fu ら⁴⁾ の成績ともほぼ近似している。Fu ら⁴⁾ は、*S. marcescens* の64%の株の MIC が1.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、他の菌種では90%以上の株が6.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示したとしており、*S. marcescens*, *P. aeruginosa* では GM, TOB, SISO にやや劣るものの、AMK よりは1~2段階優れ、また *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Entero-*

Table 7 Laboratory findings before and after Netilmicin administration

No.	Case		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4$ / mm ³)	s-GOT (U/ml)	S-GPT (U/ml)	Al-P (B-L U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	S. Y.	before	458	13.7	14.2	25	19	1.6	13.2	0.6
		after	452	13.1	21.9	109	93	3.3	12.3	0.5
2	H. H.	before	467	15.0	19.3	39	57	1.3	14.9	0.8
		after	463	15.5	37.5	27	37	1.6	15.0	0.9
3	A. K.	before	402	12.7	32.4	17	19	2.2	9.0	0.8
		after	423	13.2	29.7	24	26	1.8	8.8	1.0
4	M. M.	before	487	15.6	33.7	20	16	2.5	11.0	0.8
		after	484	15.7	28.8	18	14	2.6	11.2	0.9
5	K. I.	before	402	11.6	21.4	17	13	2.2	8.0	0.5
		after	419	11.7	19.6	17	16	2.1	12.0	0.5
6	T. E.	before	288	9.0	29.8	16	9	1.4	33.0	2.6
		after	298	9.0	32.7	15	9	1.8	31.0	2.6
7	K. M.	before	382	10.6	32.0	6	3	1.8	25.0	1.4
		after	396	11.6	37.7	6	1	2.0	24.0	1.7
8	S. S.	before	358	10.7	49.8	8	5	1.9	11.0	0.9
		after	384	11.3	49.7	12	8	1.8	10.0	0.8
9	S. F.	before	436	13.2	33.7	13	12	1.8	12.0	0.5
		after	408	12.9	31.4	10	11	2.1	10.8	0.7
10	Y. T.	before	433	13.2	24.0	13	18	1.9	17.3	1.1
		after	444	13.8	27.5	16	15	1.6	16.8	1.0
11	R. K.	before	501	10.7	36.3	35	39	1.9	9.4	1.1
		after	532	10.8	43.0	15	37	2.0	11.2	1.2
12	R. K.	before	503	10.7	38.0	28	42	2.0	9.0	1.3
		after	532	11.2	31.9	28	38	1.9	11.3	1.2

bacter, *Citrobacter*, *P. mirabilis* などに対する MIC は GM, TOB, SISO, AMK などと同等もしくは 1～4 段階優れていたと報告している。

我々の成績でも, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては GM, DKB, TOB, SISO, AMK と同等もしくは 1～2 段階優れた MIC を示し, *P. aeruginosa* に対してもこれらの Aminoglycoside 剤とはほぼ同等の抗菌力を示したことより, Netilmicin は gram 陰性桿菌感染症に対して臨床効果の期待できる薬剤であると考えられる。しかしながら本剤の抗菌力における特長とされる耐性 pattern については, 今回の成績からは GM, AMK 耐性で Netilmicin に感受性を示す株は見出されなかった。

2. 吸収, 排泄, 代謝

HUMBERT ら⁵⁾ は腎機能正常者 7 例 (Ccr 81.8～180.6

ml/min) に Netilmicin 2 mg/kg を, また YAP ら⁶⁾ は 10 例 (S-creatinine 1.0 mg/dl 以下) に 50 mg/m² を筋注した結果, 1 時間後の血中濃度はそれぞれ平均で 5.5 μ g/ml, 5.46 μ g/ml で, 以後血中半減期 2.4 時間, 2.14 時間をもって漸減したと報告し, その際の尿中回収率は注射後 6 時間目まででそれぞれ平均で 55%, 60～70 %であったとしている。また YAP ら⁶⁾ は Netilmicin 50 mg/m² と GM 50 mg/m² を静注にて比較し, 注射後 1 時間目にそれぞれ 7.6 μ g/ml, 7.3 μ g/ml の血中濃度が得られ, 血中半減期はともに約 1.8 時間で, 注射後 6 時間目までの尿中回収率は両剤とも約 40%であったとも報告している。

WELLING ら⁷⁾ は, 腎機能正常者に本剤の 1 mg/kg と 2 mg/kg を静注で比較し, それぞれの血中濃度の推移に dose response を認め, また血中半減期 (β -phase)

はそれぞれ2.3時間、2.6時間で両者間に差はみられなかったと報告している。

我々の成績でも、健康成人における Netilmicin 75 mg, 100 mg 1回筋注時の血中濃度には dose response が認められ、Netilmicin 75 mg での血中濃度の推移は GM 60 mg の場合と比較的よく一致していた。血中半減期はそれぞれに若干の差がみられ、外国報告例と比較するとやや短かい傾向を示したが、これは血中濃度の測定時間のとり方にも一因があり、本質的には大差のないものと考ええる。

注射後6時間目までの尿中回収率では、Netilmicin 75 mg と 100 mg 筋注との間に約20%の差がみられたが、Netilmicin 75 mg と GM 60 mg 筋注とではともに約60%であり、これは諸家の報告とほぼ一致している。

以上、本剤の体内動態は従来の Aminoglycoside 剤とはほぼ同様で、筋注後30分～1時間で血中濃度の peak に達し、生体内で代謝をうけず、腎を主な排泄経路として、活性のまま尿中に排泄されるものと考えられる。

したがって、他の Aminoglycoside 剤と同様の各種感染症に対して臨床効果が期待できる薬剤であるといえる。しかしながら、HUMBERT ら⁵⁾、WELLING ら⁷⁾、LUFT ら⁸⁾の報告にもあるように、腎機能障害が高度になるにしたがって尿中排泄が低下し、高血中濃度が長時間持続するため、腎機能障害例に使用する必要がある場合には他の Aminoglycoside 剤と同様、副作用の発現防止のために厳重な管理が必要である。

3. 臨床成績

呼吸器感染症4例、尿路感染症9例の計13症例における臨床効果は有効率84.6%、細菌学的効果は消失率58.8%でありほぼ満足すべき結果が得られた。13症例中の11例に何らかの基礎疾患が合併しており、とくに臨床効果が無効と判定された2例はともに高齢者で、1例(細菌性肺炎)は老人性痴呆で肺結核を合併しており、他の1例(慢性腎盂腎炎)は尿路結石を併っていた。これらの基礎疾患の存在は感染に対する抵抗力をさらに減弱させる主要因と考えられる。今回の症例での Netilmicin の使用量は1例に 225 mg (75 mg × 3) を使用した以外は、すべて1日使用量は 150 mg 以下であったが、複雑性の難治感染症や原因菌が *P. aeruginosa* である場合などには、1日 200 mg (100 mg × 2) または1日 225 mg (75 mg × 3) の使用を検討してみる必要があると考える。

副作用症状、臨床検査値の異常変動は2例に認められた。1例は耳鳴が発現し聴覚障害が認められたものであるが、片耳性の発現であることやその経過などより、必

ずしも本剤に起因するものとは断定し難い。また他の1例は S-GOT、S-GPT の上昇がみられており、本剤の使用中止後は正常に回復していることから、本剤に起因する異常変動であると考えられる。これらの症例には、他の症例と比較して、年齢、性別、基礎疾患および本剤の1日使用量、使用日数、総使用量などとの関連性は認められなかった。その他には特に重篤な副作用などは経験しなかったが、本剤は本質的に腎毒性や聴器毒性を有する Aminoglycoside 剤に属するものであるため、無計画な連用は慎むべきであり、腎機能障害例には特に厳重な注意が必要である。

文 献

- 1) DHAWAN, V.; E. MARSO, W. J. MARTIN & L. S. YOUNG: *In vitro* studies with netilmicin compared with amikacin, gentamicin, and tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 64~73, 1977
- 2) KABINS, S. A.; C. NATHAN & S. COHEN: *In vitro* comparison of netilmicin, a semisynthetic derivative of sisomicin, and four other aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 139~145, 1976
- 3) WATANAKUNAKORN, C.: Comparative *in vitro* activity of Sch 20656, netilmicin, gentamicin, and tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 382~383, 1976
- 4) FU, K. P. & H. C. NEU: *In vitro* study of netilmicin compared with other aminoglycosides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 526~534, 1976
- 5) HUMBERT, G.; A. LEROY, J. P. FILLASTRE & G. OKSENHENDLER: Pharmacokinetics of netilmicin in the presence of normal or impaired renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 40~44, 1978
- 6) YAP, B. S.; D. STEWART & G. P. BODEY: Clinical pharmacology of netilmicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 717~720, 1977
- 7) WELLING, P. G.; A. BAUMUELLER, C. C. LAU & P. O. MADSEN: Netilmicin pharmacokinetics after single intravenous doses to elderly male patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 328~334, 1977
- 8) LUFT, F. C.; D. R. BRANNON, L. L. STROPES, R. J. COSTELLO, R. S. SLOAN & D. R. MAXWELL: Pharmacokinetics of netilmicin in patients on dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 403~407, 1978

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

ATSUSHI SAITOH, JINGOROH SHIMADA, MASAHISA OHMORI,
KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA,
TOSHIO HOHJO, MOTOFUMI SAEGUSA and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine

Basic and clinical investigations on netilmicin led to the following results:

MICs of netilmicin were in a range of 0.39 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$, ≤ 0.2 to $100 \leq \mu\text{g/ml}$, 0.78 to $100 \leq \mu\text{g/ml}$, 0.39 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and 6.25 to $100 \leq \mu\text{g/ml}$ against clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *C. freundii* and *S. marcescens*, respectively. The antibacterial activity of netilmicin was comparable or slightly superior to those of gentamicin, dibekacin, tobramycin, sisomicin and amikacin against *E. coli* and *K. pneumoniae*, while netilmicin was almost equal to these 5 antibiotics in activity against *P. aeruginosa*.

The serum concentrations of netilmicin following single intramuscular doses of 75 mg or 100 mg to 3 healthy volunteers peaked at 30 min-1 h with the mean values of 6.3 $\mu\text{g/ml}$ and 10.4 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and then decreased to 0.4 $\mu\text{g/ml}$ and 1.2 $\mu\text{g/ml}$, respectively, at 6 h. The respective mean serum half-lives were 1.4 h and 1.8 h. Urinary excretion rate of netilmicin during 6 h after intramuscular administration was about 60% in the former and about 80% in the latter.

Netilmicin was given to a total of 13 patients, 4 with respiratory tract infections and 9 with urinary tract infections. Clinical response was satisfactory in 11 cases. Bacteriologically 10 out of 17 causative organisms were eradicated. Tinnitus and elevations of S-GOT and S-GPT were observed in 1 case each during the drug therapy.