

Netilmicin に関する基礎的・臨床的研究

熊田 徹平・清水喜八郎

東京女子医科大学内科

小出 桂三

国立王子病院

新しいアミノ配糖体剤である Netilmicin について基礎的・臨床的検討をおこなった。

抗菌力については、本剤の *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* に対する MIC は Gentamicin とほぼ同等であったが、*P. aeruginosa*, *Serratia* に対してはやや劣る傾向を示した。

吸収、排泄は血中濃度・尿中回収率を3例の健康成人について、75 mg, 100 mg 筋注の2回 Cross over にておこない、3例平均で、75 mg 筋注時では30分値 7.9 $\mu\text{g/ml}$, 1時間値 7.5 $\mu\text{g/ml}$, 2時間値 5.4 $\mu\text{g/ml}$, 4時間値 2.7 $\mu\text{g/ml}$, 6時間値 1.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。100 mg 筋注時では30分値 9.8 $\mu\text{g/ml}$, 1時間値 8.3 $\mu\text{g/ml}$, 2時間値 6.5 $\mu\text{g/ml}$, 4時間値 6.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間値 1.8 $\mu\text{g/ml}$ で dose response が認められた。

6時間までの尿中回収率は3例平均で75 mg 投与では80.3%, 100 mg 投与では81%であった。

臨床成績は2例の尿路感染症, 1例肺炎に使用し, 尿路感染2例は無効の肺炎例は有効であり, 副作用は認められなかった。

はじめに

Netilmicin は、新しく開発されたアミノ配糖体系抗生剤である。以下、本剤についておこなった基礎的・臨床的研究の成績を報告する。

抗 菌 力

1) 測定方法

臨床分離の *Klebsiella* 27株, *P. aeruginosa* 27株, *S. marcescens* 27株, *Enterobacter* 26株, *Acinetobacter* 24株について、Netilmicin の最小発育阻止濃度を日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法により測定をおこなった。その際、18時間培養液 (10^8 cell/ml) と、その100倍希釈菌液 (10^6 cell/ml) との2種の接種菌量による MIC を測定した。なお同時に、Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) の MIC を併せ測定し、Netilmicin の抗菌力を比較した。

2) 測定成績

Netilmicin の *K. pneumoniae* に対する抗菌力は Table 1, Fig. 1, 2 に示すとおりで、その抗菌力は GM もほぼ同じで、AMK よりやや良い成績を示し、 10^6 cell/ml 接種の場合の本剤 MIC は GM とほぼ同じで AMK より1段階程度すぐれていた。

P. aeruginosa に対しては、Table 2, Fig. 3, 4 に示

すとおりであり、 10^8 cell/ml, 10^6 cell/ml 接種時とも GM, AMK に比べやや劣る成績がえられた。

Serratia に対しては、Table 3, Fig. 5, 6 のごとく、 10^8 cell/ml 接種でそのすべての株の MIC は、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、GM, AMK に比してやや劣る成績がえられた。 10^6 cell/ml 接種でも同様の傾向が認められ、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が半数を認め、やはり GM, AMK に比し、やや劣る成績であった。

Acinetobacter での成績は、Table 4, Fig. 7, 8 に示すとおりで、 10^8 cell/ml 接種で MIC 3.2 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cell/ml 接種で 1.6 $\mu\text{g/ml}$ に peak を示すが、AMK とほぼ同等、GM より1~2段階劣る成績がえられた。

Enterobacter に対しては、Table 5, Fig. 9, 10 に示すとおりで、 10^8 cell/ml 接種で本剤の MIC 3.2~1.6 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cell/ml 接種で MIC 0.8 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認めた。この成績は、GM に比べてほぼ同じ、AMK よりは1段階良い成績であった。

吸 収 ・ 排 泄

1) Netilmicin 体液濃度測定法

Netilmicin の体液濃度測定法は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた薄層 cup 法によりおこなった。上記試験菌の 10^8 spore/ml の spore suspension を作成し、HI 寒天培地に0.1%に接種し、培地 10 ml をペト

Table 1 Susceptibility of *Klebsiella* to NTL, GM and AMK

	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	$\mu\text{g/ml}$ 0.4
NTL					1	5	7	11	3	
GM						1	12	12	2	
AMK				1	10	7	9			

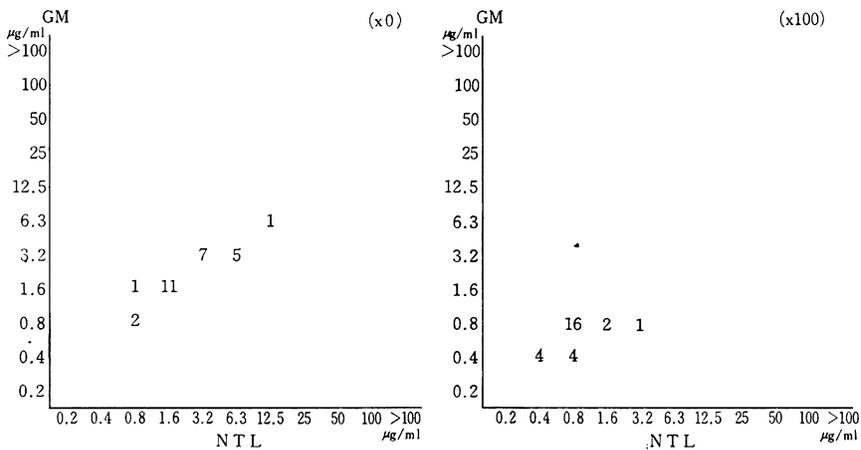
($\times 0$)

	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	$\mu\text{g/ml}$ 0.4
NTL							1	2	20	4
GM									19	8
AMK							4	19	4	

($\times 100$)

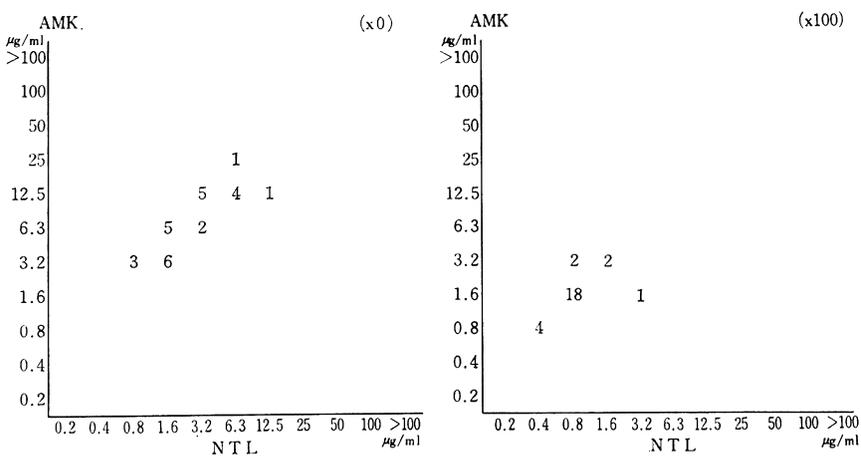
(NTL = Netilmicin)

Fig. 1 Correlogram between NTL and GM *Klebsiella*



(NTL = Netilmicin)

Fig. 2 Correlogram between NTL and AMK *Klebsiella*



(NTL = Netilmicin)

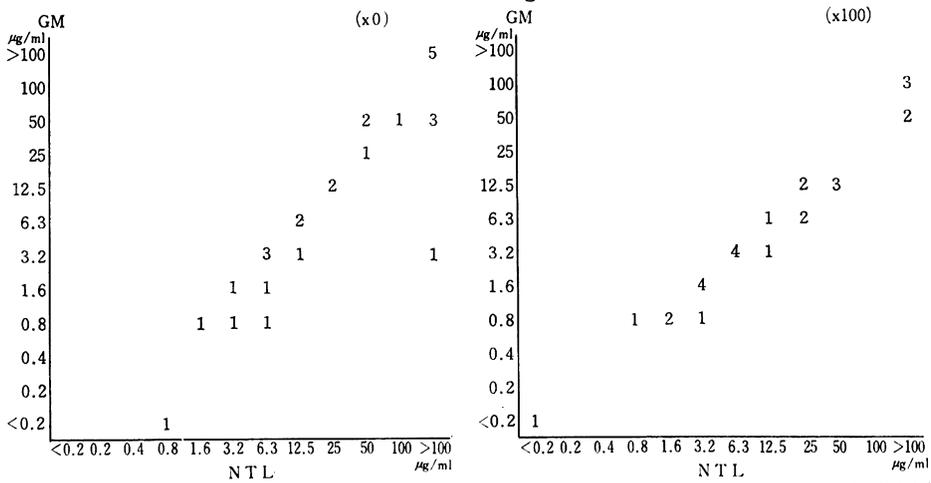
Table 2 Susceptibility of *P. aeruginosa* to NTL, GM and AMK

	(×0)											
	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2	$\mu\text{g/ml}$ <0.2
NTL	9	1	3	2	3	5	2	1	1			
GM	5		6	1	2	2	5	2	3			1
AMK			8	4	3	7	4		1			

	(×100)											
	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2	$\mu\text{g/ml}$ <0.2
NTL	5		3	4	2	4	5	2	1			1
GM		3	2		5	3	5	4	4			1
AMK			1	7	5	3	6	4			1	

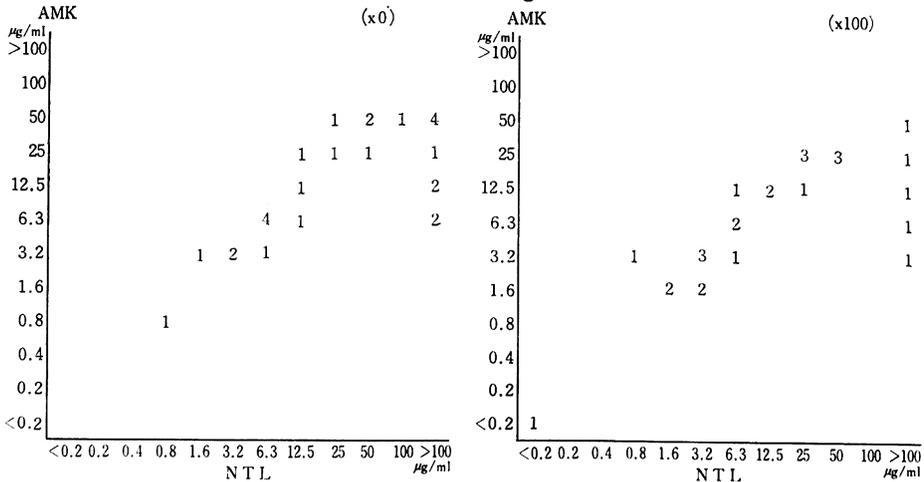
(NTL = Netilmicin)

Fig. 3 Correlogram between NTL and GM
P. aeruginosa



(NTL = Netilmicin)

Fig. 4 Correlogram between NTL and AMK
P. aeruginosa



(NTL = Netilmicin)

Table 3 Susceptibility of *Serratia* to NTL, GM and AMK

	(×0)								
	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	$\mu\text{g/ml}$ 0.8
NTL	11	2	1	6	7				
GM	7		1		5	6	7	1	
AMK	7		1	6	12	1			

	(×100)								
	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	$\mu\text{g/ml}$ 0.8
NTL	7	5		1	1	5	6	2	
GM		4	2	1	4	2		6	8
AMK	1	5	1			7	11	2	

(NTL = Netilmicin)

Fig. 5 Correlogram between NTL and GM *Serratia*

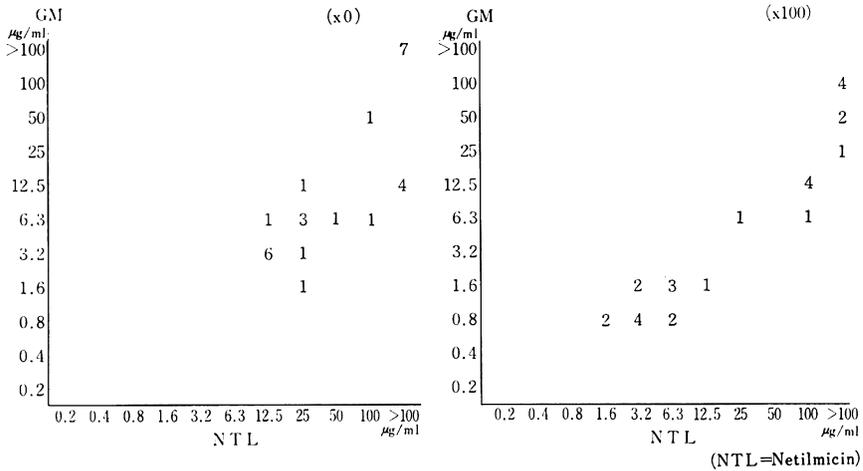


Fig. 6 Correlogram between NTL and AMK *Serratia*

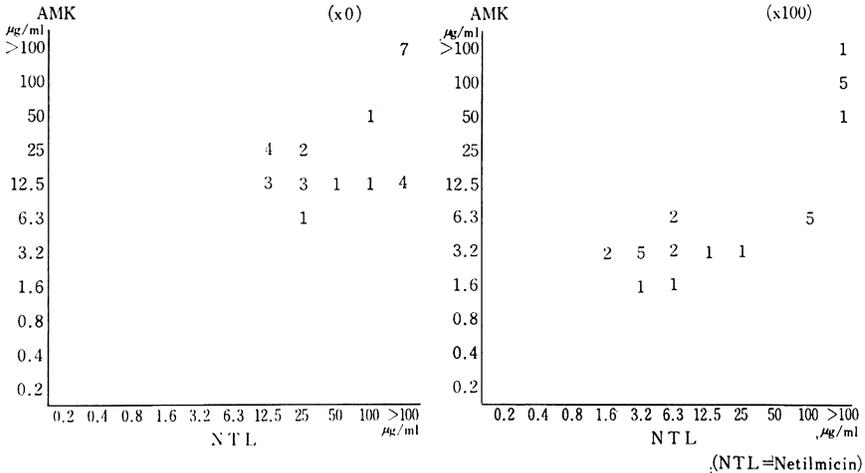


Table 4 Susceptibility of *Acinetobacter* to NTL, GM and AMK

		(x0)										
MIC ($\mu\text{g/ml}$)		>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	$\frac{\mu\text{g/ml}}{0.2}$
NTL					1	4		10	7	2		
GM						1	3	2	7	10	1	
AMK						6	3	10	4	1		

		(x100)										
		>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	$\frac{\mu\text{g/ml}}{0.2}$
NTL						1	4	3	13	2		1
GM								5	1	8	10	
AMK							1	7	6	10		

(NTL = Netilmicin)

Fig. 7 Correllogram between NTL and GM
Acinetobacter

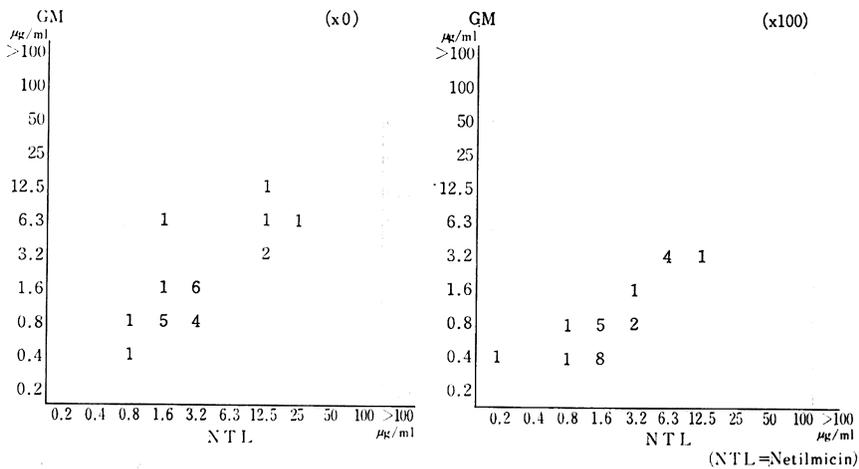


Fig. 8 Correllogram between NTL and AMK
Acinetobacter

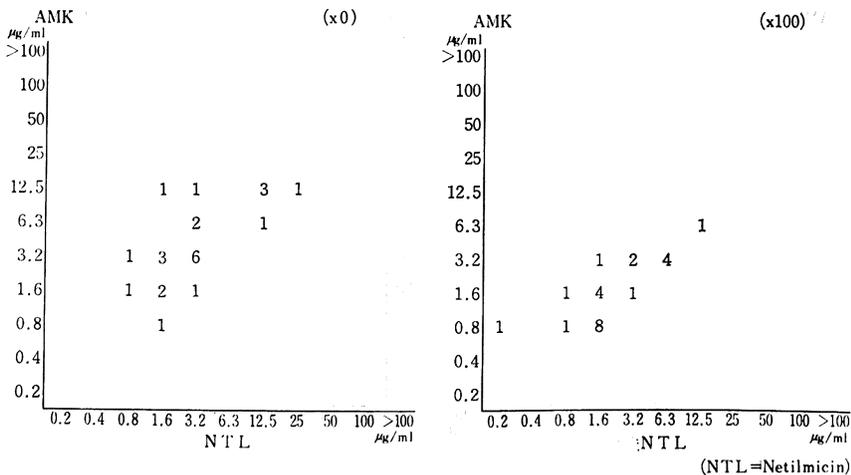


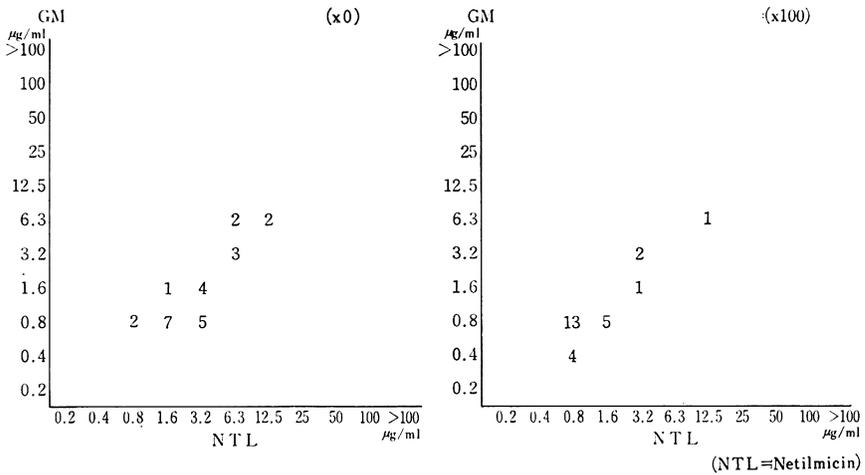
Table 5 Susceptibility of *Enterobacter* to NTL, GM and AMK

										(x0)
	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	$\mu\text{g/ml}$ 0.4
NTL					2	5	9	8	2	
GM						4	3	5	14	
AMK				5	2	9	6	4		

										(x100)
	>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	$\mu\text{g/ml}$ 0.4
NTL					1		3	5	17	
GM						1	2	1	18	4
AMK				1	2	1	4	17	1	

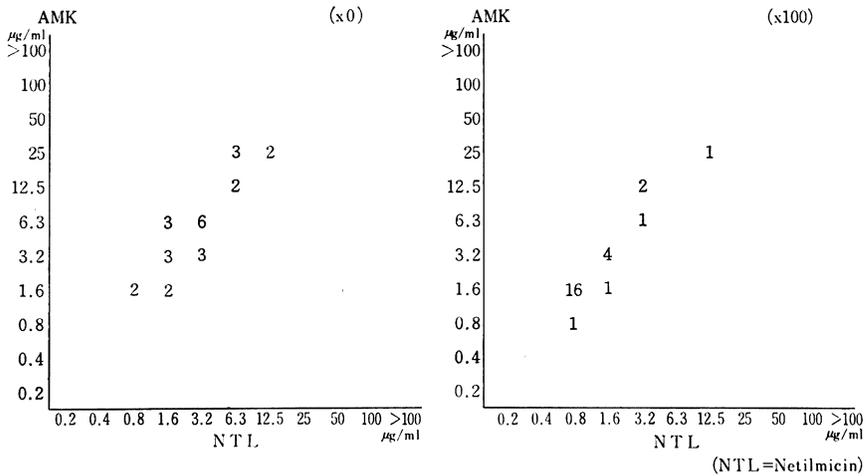
(NTL = Netilmicin)

Fig.9 Correlogram between NTL and GM *Enterobacter*



(NTL=Netilmicin)

Fig.10 Correlogram between NTL and AMK *Enterobacter*



(NTL=Netilmicin)

リ血に注ぎ、薄層を作成し、cup 法により測定した。

Netilmicin の標準液は、血中濃度測定のために、consera を用い、100 $\mu\text{g/ml}$ から倍々希釈で、0.2 $\mu\text{g/ml}$ までの濃度段階を調整し、尿中濃度測定のためには、 $\frac{1}{15}$ M, pH 8.0 リン酸 Buffer を用い、同様の濃度段階を調整し、標準曲線を作成した。検体をカップ内に添加し氷室に2時間放置後、37°Cで18時間培養後判定した。血清はそのまま、尿は20倍、50倍、100倍希釈の検体を用いた。

2) 被検対象および実験方法

健康成人3名(年令31才, 31才, 37才, 体重, 65 kg, 70 kg, 60kg)に本剤 75 mg 1回筋注および 100 mg 1回筋注を、1週間の間隔で cross over により施行した。その血中濃度は、投与後30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間の5回測定し、尿中濃度は、1時間, 2時間, 4時間, 6時間までの尿を蓄尿し、各々の検体について測定した。尿中回収率は、測定時間毎に尿量をあわせ測り、前記尿中濃度から各々の尿中排泄量を算出し、投与量に対する回収率を計算した。

3) 実験成績

a) 血中濃度

Netilmicin 75 mg 1回筋注時の血中濃度は、Table

Table 6 Serum Concentration of NTL

	30'	1°	2°	4°	6°
M	5.6	5.6	5.0	1.3	$\mu\text{g/ml}$ 0.3
F	9.0	9.0	5.6	3.4	0.8
T	9.0	8.0	5.6	3.4	2.1

Table 7 Serum Concentration of NTL

	30'	1°	2°	4°	6°
M	9.2	6.5	6.5	3.8	$\mu\text{g/ml}$ 1.1
F	10.0	9.2	6.6	4.8	2.0
T	10.2	9.2	6.5	3.4	2.3

Table 8 Urinary Recovery

75 mg i. m.		100 mg i. m.	
M	85.9%	M	84.1%
F	90.3%	F	89.0%
T	64.6%	T	70.0%
av.	80.3%	av.	81.0%

(0~6hr)

(0~6hr)

6, Fig.11 に示すとおり、30分で平均 7.9 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で平均 7.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後2時間値 5.4 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間値 2.7 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間値 1.1 $\mu\text{g/ml}$ と漸減した。100 mg 筋注時には、3例の平均値は、30分値が 9.8 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間値 8.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 6.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間値 6.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、6時間値でも 1.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し dose response が認められた (Table 7, Fig.12)。

b) 尿中回収率

6時間までの尿中回収率は、75mg 投与時で各々85.9%、90.3%、64.6%、平均80.3%であり、100 mg 投与時では、84.1%、89.0%、70.0%、平均81.0%であった。投与量による回収率の差は認められなかった。(Table 8)

臨床成績

Table 9 に示すとおり、慢性腎盂腎炎2例、肺炎1

Fig.11 Serum Concentration of NTL

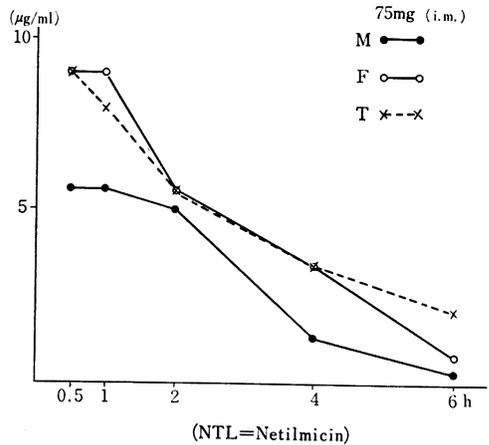
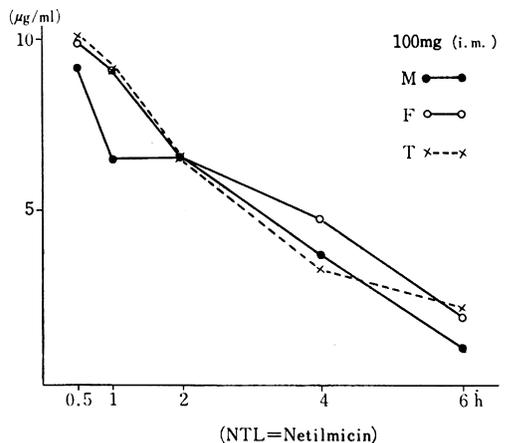


Fig.12 Serum Concentration of NTL



例計3例について使用した。

症例1は60才、男性。糖尿病性腎症による慢性腎不全でカテーテル留置中、発熱・膿尿・白血球増多を認め、尿培養にて *Flavobacterium* 10^8 cell/ml, *S. marcescens* 10^5 cell/ml を検出した。クレアチニン・クリアランスが低いため本剤 25 mg 1日2回筋注を施行したが、*Serratia* は消失するも、*Flavobacterium* は消失せず、膿尿、白血球増多とも改善がなく無効と判定した。

症例2は70才、女性。脳卒中、糖尿病にて入院中で、留置カテーテル使用中、発熱・膿尿・白血球増多を認め、尿培養にて *S. marcescens* 10^8 cell/ml を検出。本剤 75 mg 1日2回筋注投与したが、7日後症状の改善なく、菌も不変のため、他剤に変更した。

症例3は20才、女性。発熱・咳嗽・咯痰を認め入院。左下葉に陰影を認めたが、痰培養では起炎菌不明であった。本剤 75 mg 1日2回筋注にて5日後に下熱、胸部陰影の消失および臨床症状の改善より有効と判定した。

3例とも特に副作用は認めず、また Table 10 に示す

ごとく、本剤投与前後の検査成績でも本剤の影響によると考えられる異常値は認められなかった。

考 察

Netilmicin は Sisomicin より誘導された新しいアミノ配糖体系抗生剤で、抗菌スペクトルでは耐性パターンの特異性と毒性の少ない点が特長とされている^{1,2)}。

第26回日本化学療法学会東日本支部総会において、本剤に関する研究会の報告がおこなわれ、全国研究機関の集計成績が報告された³⁾。

本剤の抗菌スペクトラムは GM とほぼ同じであるが、抗菌力では *P. aeruginosa*, *S. marcescens* では、GM よりやや劣るが、それ以外の菌種については、ほぼ GM と同等であることが示された。

我々の成績においても、*Serratia*, *P. aeruginosa* は GM に比してその抗菌力はさしてすぐれていなかったが、それ以外の *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* はほぼ同程度の抗菌力を示した。本剤は3位の acetylation, 2' 位の水酸基の adenylation による不

Table 9 Clinical Results with Netilmicin Treatment

Case	Sex Age	Diagnosis	Bact. Effect	Dose Days	Clinical Effect	Side Effect
1	M 60	Chronic Pyelonephritis	<i>Flavobacterium</i> $10^8 \rightarrow 10^8$ <i>Serratia</i> $10^8 \rightarrow (-)$	25 mg \times 2 10	(-)	(-)
2	F 70	Chronic Pyelonephritis	<i>Serratia</i> $10^8 \rightarrow 10^8$	75 mg \times 2 7	(-)	(-)
3	F 20	Pneumonia	Unknown	75 mg \times 2 9	(+)	(-)

Table 10 Laboratory Tests before and after Netilmicin Therapy

Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	GOT (u)	GPT (u)	Al-p (u)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	
1	b.	310	10.4	11,500	176	216	25.9	103	8.1
	a.	276	9.3	11,100	96	145	18.4	106	7.9
2	b.	314	9.7	10,000	19	27	8.2	54	1.7
	a.	277	8.8	14,900	17	15	8.7	66	1.7
3	b.	411	13.1	5,300				12	0.9
	a.	375	12.1	5,100	32	3	4.7		

活化に抵抗を示すことが注目されているが、とくにすぐれた成績がえられなかったことは、これらの耐性菌が本邦において少ないことが原因かと思われる。

本剤の吸収・排泄では、3例の健康成人について検討した。本剤75 mg, 100 mg 筋注時の血中濃度では、最高血中濃度は従来のGMの同量投与時に比べやや低い値がえられた。6時間でも1~2 µg/ml程度の血中濃度が維持されていた。またdose responseが認められたが、これらの成績は全国集計成績とほぼ同じ傾向がえられた⁹⁾。

本剤は、抗菌力はGMなどとほぼ同じと思われるが腎毒性、聴器毒性が同等の抗菌力を示すGMより少ない点で、臨床的には投与量を若干多くすることも可能と考えられる。

2例に本剤1回75 mg 1日2回投与をおこなった。

無効であった尿路感染症は、*Serratia*が原因菌であり、本剤の*Serratia*に対する抗菌力の低さによると考えられる。なお他の1例は肺炎の症例で、原因菌は不明であったが有効であった。

一般的に腎不全例に対するアミノ配糖体剤の投与は、投与量に対する配慮が必要であるが、本剤を1日量50 mg投与を慢性腎盂腎炎の症例におこなった。この症例は無効であった。

上述の2例をふくめて3例とも、とくに副作用と見られるものが認められなかったことは本剤の有用性を示す点と考えられるが、なお今後の検討を必要とする。

文 献

- 1) MILLER, G. H.; G. ALCIERI, M. J. WEINSTEIN & J. A. WAITS: Biological Activity of Netilmicin, a Broad-Spectrum Semisynthetic Aminoglycoside Antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 827~836, 1976
- 2) LUFT, F. C.: Netilmicin: A Review of Toxicity in Laboratory Animals. *J. Int. Med. Res.* 6: 286~299, 1978
- 3) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN

TEPPEI KUMATA and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

KEIZO KOIDE

Department of Internal Medicine, National Ohji Hospital

The following were results obtained with Netilmicin.

1. Antibacterial activity: The MICs of Netilmicin were almost identical to those of Gentamicin against *Klebsiella*, *Acinetobacter*, and *Enterobacter*, while somewhat higher than those of Gentamicin against *P. aeruginosa* and *Serratia*.
2. Absorption · Excretion: The blood level of Netilmicin was slightly lower than that of Gentamicin. Dose response was observed. Similar results were obtained with urinary excretion in comparison with Gentamicin.
3. Clinical results: Netilmicin treatment was poor in two cases with urinary tract infections and good in one case with respiratory tract infection. No side effects were observed.