

Netilmicin の基礎的・臨床的研究

山岡澄夫・山根至二・真下啓明

東京厚生年金病院内科

渡辺 誠

東京厚生年金病院薬剤部

新アミノ配糖体系抗生物質 Netilmicin について高令者における生体内動態、および内科系感染症に対する検討を行なった。

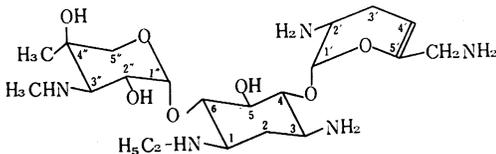
高令患者7例(年齢:71~92才, Ccr.: 106.5~3.1 ml/min) および若年健常者2例(年齢:28, 32才, Ccr.: 93.8, 98.4 ml/min) に本剤 75 mg または 100 mg を筋注し, 血中濃度推移を投与後8時間まで Bioassay 法にて測定し検討した。解析により求めた排泄速度恒数 (Kel) は Ccr. と強い相関性を示し $Kel = 0.0036 Ccr. + 0.0563$ ($r = 0.98$) の関係を得たが, 血清クリアランス (Cl_B) と Ccr. との相関性のほうが強く認められ, 関係式は $Cl_B = 0.6807 Ccr. + 10.1875$ ($r = 0.99$) であった。また S-Cr, S-BUN, 年齢と Kel, Cl_B との強い相関性は認められず, 高令者の投与量は Ccr. に基づき決定される必要を認めた。この結果より高令患者の投与量を標準投与量 100 mg/8 hr を基準に体内動態理論より求めると, 投与量 (mg/8 hr) = $0.88 Ccr. + 13.20$ となる。

本剤を7例の尿路感染症に投与し, 著効3例, 有効3例, 無効1例(有効率86%)の好結果を得た。また副作用は認めず, 有用性のある薬剤と考えられた。

はじめに

Netilmicin は米国シェリング社で開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質で, Sisomicin の第1位のアミノ基をエチル化して得られる単一成分からなる半合成品である。従来の抗緑膿菌作用をもつアミノ配糖体系抗生物質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・聴器毒性が少ないなどの特長を持っている¹⁾。その構造式を Fig.1 に示す。

Fig.1 Chemical structure of Netilmicin



今回, 我々は Netilmicin について, 高令者における生体内動態の検討をするとともに, 内科系感染症に対する本剤の臨床評価を加えたので報告する。

I. 基礎的研究: 高令者における Netilmicin の生体内動態

1) 対象および方法

高令患者7例(年齢:71~92才, Ccr.: 106.5~3.1 ml/min) および若年健常者(年齢:28, 32才, Ccr.:

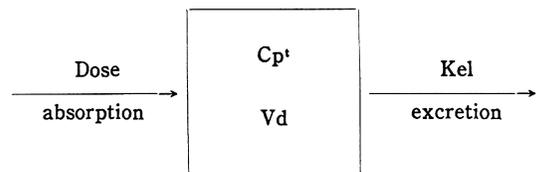
93.8, 98.4 ml/min) 2例について, Netilmicin 75 mg または 100 mg のいずれかを筋注投与した。

採血は, 投与前および投与後15分(健常者のみ), 30分, 1, 2, 4, 6, 8時間におのおの5ml行ない, 分離した血清は定量時まで-20°Cに凍結保存した。また同時に血清クレアチニン, 血清BUNおよび内因性クレアチンクリアランスを測定し, 腎機能の指標にした。その結果は Table 1 に示した。

2) 血清中濃度測定法

血清中濃度測定は, 検定用菌として *B. subtilis* ATCC 6633株を用い, 薄層平板カップ法で測定し, 血清は phosphate buffer (pH 8.0) にて20倍に希釈した。

Fig.2 One-Compartment Open Model



Cp^t; Drug serum concentration (μg/ml)

V_d; Volume of distribution (l)

Kel; Excretion rate constant (hr⁻¹)

Fig. 3 Serum concentration after single doses of Netilmicin given to 7 geriatric patients and 2 normal volunteers.

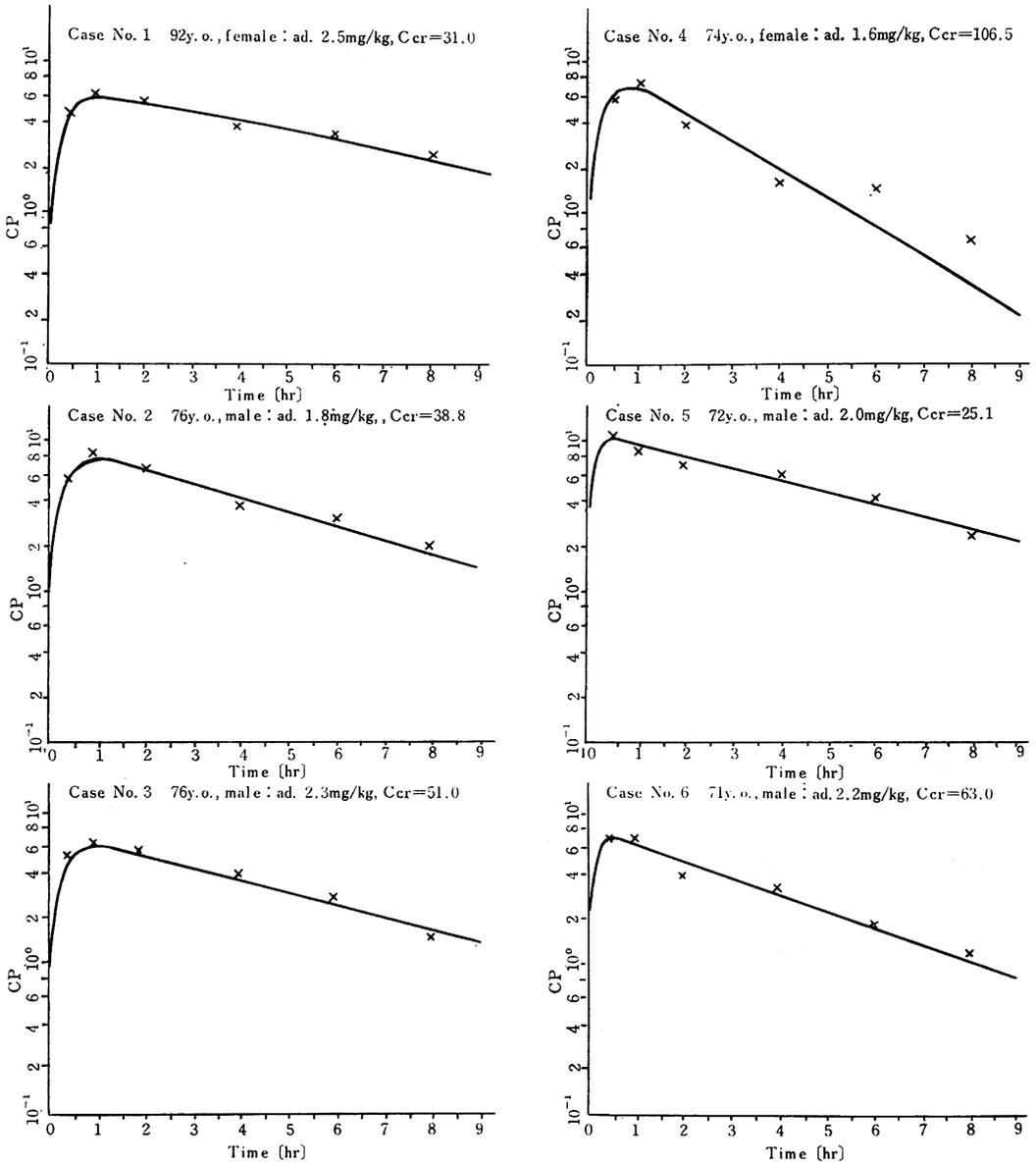
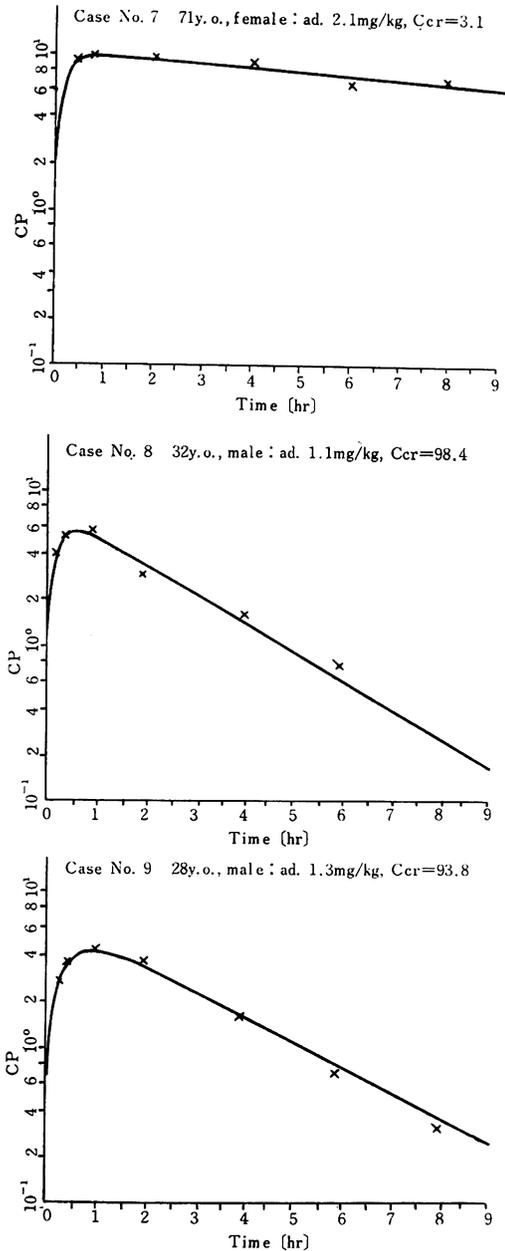


Fig. 3 (continued) Serum concentration after single doses of Netilmicin given to 7 geriatric patients and 2 normal volunteers.



3) 体内動態解析法

Fig. 2 に示す、一次速度に従う排泄の場合の One-Compartment Open Model に基づき、採血時間 (t) およびその時の血中濃度 (Cp^t) を①式、

$$Cp^t = Cp^0 e^{-kel \cdot t} \dots\dots\dots \textcircled{1}$$

に最少二乗法にて回帰して、時間 0 に外挿した時の血中濃度 (Cp⁰)、および排泄速度恒数 (Kel) を求め、さらにこれらより分布容量 (Vd)、および生物学的半減期 (t_{1/2}) を求めた。ただし筋注部位からの吸収 (吸収速度等) の解析は吸収が行なわれている部分よりの頻回な採血が不可能なので、最高血中濃度時間の大きな観察のみ行なった。これらの計算は「IBM 科学計算ライブラリー: SL-Math. package」のプログラムにより、コンピューターを用いた。

4) 結果

今回の 9 例の血中濃度はいずれも筋注後 30 分から 1 時間にかけて最高血中濃度 (平均 7.14 μg/ml : 範囲 4.20 ~ 11.20 μg/ml) に達したのちゆるやかに減少するパターンを示し (Fig. 3)、生物学的半減期は内因性クレアチニンクリアランスの低下に対応して延長することを認めた。また、この場合の血中濃度・時間曲線より解析された体内動態値を Table 2 に示し、内因性クレアチニンクリアランス (Ccr.) と排泄速度恒数 (Kel) および生物学的半減期 (t_{1/2}) との相関性を Fig. 4 に示した。さらに分布容量 (Vd) と排泄速度恒数より求めた血清クリアランス (Cl_s) 値と内因性クレアチニンクリアランスの相関性は Fig. 5 に示したが、この組み合わせが最も強い相関性を示した (r=0.9916)。また、分布容量と内因性クレアチニンクリアランス、および排泄速度恒数と年令の間には強い相関性が認められなかった。

II. 臨床成績

1) 対象および方法

Table 3 に示すように、急性腎盂腎炎 2 例 (うち 1 例は敗血症)、急性膀胱炎 2 例、慢性膀胱炎 2 例、副睪丸炎 1 例について本剤を投与し、検討した。投与量は Netilmicin 75 mg (症例 7 のみ 100 mg) を 1 日 2 回筋注にて 5 ~ 13 日間投与した。効果判定の基準は、臨床症状および臨床検査所見の改善により総合的に判定した。すなわち本剤投与により速やかに改善をみとめ、中止後も再燃をみないものを「著効」、明らかに改善をみとめたものを「有効」、改善をみとめても投与中止後再燃をみとめた場合を「やや有効」、改善をみとめられないものを「無効」と判定した。また本剤投与前後の起炎菌の消長をもとにして細菌学的効果を、「消失」、「減少」、

Table 1 Subject details

Case No.	Sex	Age	BW. (kg)	Diagnosis	S-Cr (mg/dl)	S-BUN (mg/dl)	Ccr (ml/min)
1	F	92	30.0	Cerebral infraction	0.57	21	31.0
2	M	76	55.0	Diabetes mellitus	1.40	26	38.8
3	M	76	43.5	Myocardial infraction	0.98	17	51.0
4	F	74	61.0	Diabetes mellitus	0.77	24	106.5
5	M	72	49.0	Myocardial infraction	2.34	45	25.1
6	M	71	45.0	Cerebral hemorrhage	0.54	15	63.0
7	F	71	47.0	Renal failure	11.65	80	3.1
8*	M	32	66.0	—	0.93	13	98.4
9*	M	28	58.0	—	0.96	18	93.8

*; normal volunteer

「不変」, 「不明」とした。副作用としては, 自覚症状, 血液, 尿ならびに肝, 腎機能に関する検索を行ない判定した。

2) 成績

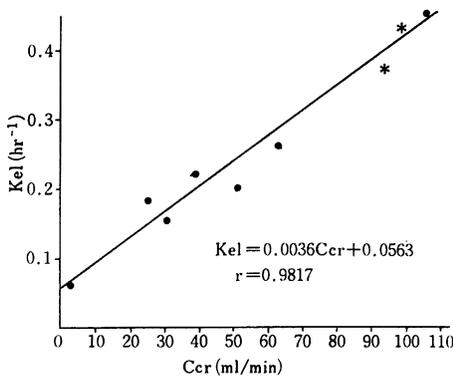
臨床的効果は, 著効3例, 有効3例, 無効1例, 細菌学的効果は消失4例, 減少2例, 菌交代1例の成績を得た。症例1は *E. coli* が尿および動脈血より検出された急性腎盂腎炎で, 1回 75 mg を1日2回筋注投与し, 4日目より解熱, 膿尿改善, 菌の消失をみとめ著効と判定した。その経過は Fig. 6 に示す。副作用はみとめなかった。症例5は尿より *S. faecalis*, *P. aeruginosa* が 10^5 コ/ml 以上検出され, いずれかが副睾丸炎の起炎菌と推定された。1日 150 mg 投与7日目には, 疼痛,

Table 2 Summary of kinetic parameters for 9 subjects

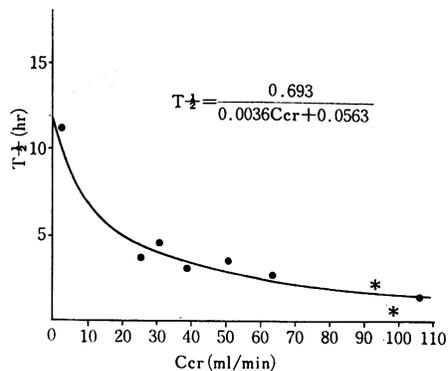
Case No.	Kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	Vd (l/kg)	Cl _B (Vd•Kel) (ml/min)
1	0.154	4.50	0.367	28.3
2	0.222	3.13	0.193	39.3
3	0.199	3.49	0.323	46.7
4	0.451	1.54	0.168	77.0
5	0.182	3.81	0.183	27.2
6	0.260	2.67	0.286	55.8
7	0.063	11.10	0.206	10.2
8*	0.429	1.61	0.162	76.5
9*	0.377	1.84	0.215	78.3

*; normal volunteer

Fig. 4 Relationship between the Netilmicin elimination rate constant (Kel) and creatinine clearance.



Relationship between Netilmicin half-life in serum and creatinine clearance.



*; normal volunteer

腫脹, 発赤の軽減と, 細菌尿の消失をみとめ, 有効と判定した。副作用はみとめなかった。

3) 副作用 (Table 3,4)

本剤投与によると思われる副作用は, 自他覚的にも, 臨床検査所見からもみとめられなかった。

III 考 按

アミノ配糖体系抗生物質は, 特にグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有するため, 多くの重篤な感染症に用いられ効果を上げているが, 同時に副作用の面でも発現率が高いため, その使用が制限されている。このため副作用の発現なしに十分な効果を得る方法が従来より研究され, 臨床に応用されて来た^{2,3)}。これらの方法の根拠として, 次の3つが挙げられる。すなわち,(1)多くの患者で, ある一定以上に血中の薬剤濃度が上昇すると副作用が発現する(中毒域の存在)⁴⁾。(2)体内に入った薬剤は, そのほとんどが未変化体のまま腎より尿中へ排泄される。(3)体内動態は One-Compartment Open Model の理論によく一致し, 排泄の程度が内因性のクレアチニンクリアランスを指標とする腎機能検査値に比例する, という事実である⁵⁾。したがって副作用を防ぐ方法は血中濃度が中毒域に入らない様に体内動態理論を用いて, 個々の患者の腎機能に合わせて投与量, または投与間隔を調整するもので, 感染の機会が多く, 一般的に腎機能が低下している高令者の投与量(または投与間隔)を決定する上に有用な方法である⁶⁾。

今回我々は Netilmicin について高令者(腎機能低下者)の投与量の指標を得る為体内動態と腎機能について検討した結果, Netilmicin の排泄速度恒数(Kel)は 0.0036 Ccr.+0.0563 という関係式を得た。この式をさ

Fig. 5 Relationship between the serum clearance (Cl_B) and creatinine clearance.

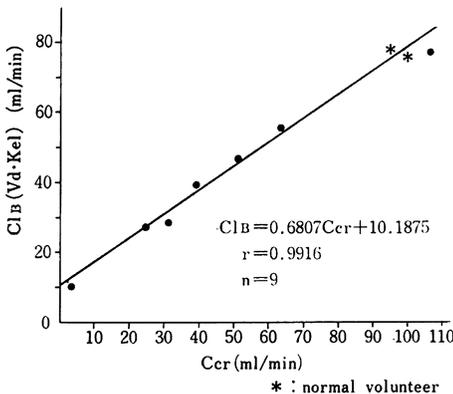
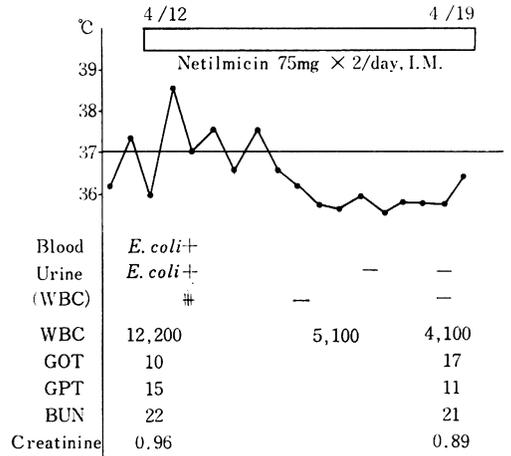


Fig. 6 Case 1 T.K., 85y.o., M, Acute pyelonephritis, Sepsis, S.S.S.



らに標準体表面積 (B.S.A.: 1.73 m²) に換算すると y=0.034 Ccr.+0.0415 となり他の報告と比較すると勾配にはほぼ一致するが y 軸切片がやや大きいという結果を得た (Table 5)。この結果から推定されることは, 本剤の排泄率に対する腎機能の程度は他の報告と一致しているが, 腎外排泄の程度は外国人に比して多いと考えられる。しかしながら, 極度の腎機能低下者は今回 1 例のみであるので断定することは出来ない。また, 他の報告^{7,8)}で指摘されている分布容量 (Vd) と内因性クレアチニンクリアランスの相関は今回の成績からでは認められなかったが, 分布容積と排泄速度恒数より算出された血清クリアランス値 (Cl_B) が最も強く内因性クレアチニンクリアランスと相関性を示した事実は分布容量値に与える腎機能の影響が暗示されているものと思われる。さらに高令患者群で血清クレアチニンが正常域の患者で生物学的半減期が 4.5 時間となった例があり, 高令者では必ずしも血清クレアチニン値が正常域であっても薬剤の排泄は早くない事を示しているものと思われる。

Netilmicin は他のアミノ配糖体系抗生物質に比べ少ないとはいえ, 腎および聴器毒性の存在する事実が報告されているが, 他剤のように中毒域は明確に示されていない¹¹⁾。そこで標準的な投与, すなわち 100 mg の投与量を 8 時間々隔で行なう場合と同じ平均血中濃度を得るために必要な腎機能低下者に対する投与量を今回得た data を用いて一番強い相関性を示した血清クリアランス (Cl_B) から算出すると, 平均血中濃度 (C_{ss}) は,

$$C_{ss} = \frac{D}{Cl_B \times \tau} \dots\dots\dots (2)$$

すなわち

Table 3 Clinical results of

Case No.	Name	Age Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Complication, Underlying disease	Isolated organisms
1	T. K.	85 M	68	Acute pyelonephritis	S. S. S Sepsis	<i>E. coli</i> →(-)
2	S. M.	28 M	49	Acute pyelonephritis	Diabetes mellitus Chronic hepatitis	<i>P. aeruginosa</i> →(+)
3	M. M.	72 M	40	Acute cystitis	Myocardial infarction	<i>E. coli</i> →(-)
4	S. M.	73 M	51	Acute cystitis		<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> → <i>S. epidermidis</i>
5	S. T.	91 F	30	Chronic cystitis	Cerebral infarction	<i>E. coli</i> →(-) <i>S. faecalis</i> →(-)
6	Y. S.	65 F	50	Chronic cystitis	Cerebral infarction	<i>S. faecalis</i> →(+) <i>S. epidermidis</i> →(+)
7	S. N.	69 M	50	Epididymitis		<i>S. faecalis</i> →(-) * <i>P. aeruginosa</i> →(-)

* isolated from urine

$$C_{ss} = \frac{D}{0.6807 Ccr + 10.1875 \times \tau} \dots\dots\dots(3)$$

で表わすことが出来る。なお、ここでDは投与量 (100 mg), τ は投与間隔 (8 hr = 480 min) を示す。内因性クレアチニンクリアランス 100 ml/min の正常者において C_{ss} は約 2.7 μ g/ml である。そこで(2)式を変形して投与量について書き直すと

$$D = C_{ss} \times Cl_b \times \tau \dots\dots\dots(4)$$

となり $C_{ss} = 2.7 \mu$ g/ml, $Cl_b = 0.6807 Ccr. + 10.1875$, $\tau = 480$ min を代入すると

$$D(\mu g) = 882.19 Ccr + 13203.00 \dots\dots\dots(5)$$

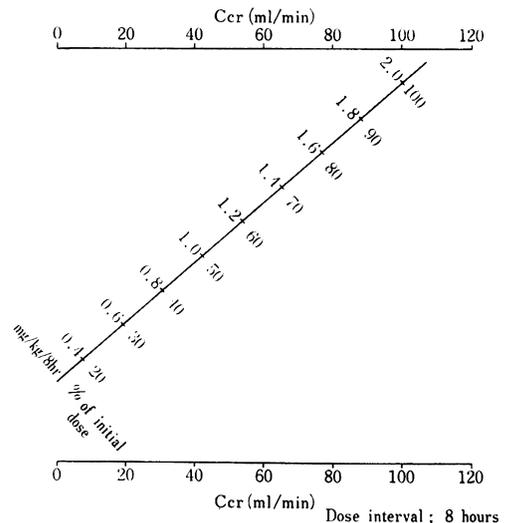
となり mg に換算して、

$$D(mg) = 0.88 Ccr. + 13.20 \dots\dots\dots(6)$$

となる。(6)式をさらに nomogram に書き換えると Fig. 7 となる。

しかし、この様な nomogram には Dettli⁵⁾ の示す(1)「Intact nephron hypothesis」が正しい、(2)腎機能の低下が薬剤の作用の強さに影響をおよぼさない、(3)One-Compartment Open Model に従うこと、などの制限が加わる。この中で特に(3)については最近 Gentamicin, Tobramycin 等で現在最も感度の良い RIA 法を用いた研究で Two-Compartment Open Model, もしくは Three-Compartment Open Model になる事を指摘して、その最終相 (γ -phase) の排泄速度は内因性クレア

Fig. 7 Nomogram of Netilmicin for geriatric (renal impairment) patients



チニンクリアランスと比例しないと報告されているが^{12,13)}、今回我々が提示した nomogram は Netilmicin の投与期間が一週間程度の比較的短期間であり、最終相の影響が出現する前に投与を中止する事を前提とし、さらに極度の腎不全の場合は除外し、高令者や中程度の腎障害患者を対象にすると充分臨床上利用できるも

Netilmicin

MIC ($\mu\text{g/ml}$)				Treatment I. M. $\text{mg} \times \text{n} \times \text{days}$ = total	Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect
Netilmicin		GM					
$10^8/\text{ml}$	$10^8/\text{ml}$	$10^8/\text{ml}$	$10^8/\text{ml}$				
8	4	4	2	$75 \times 2 \times 7.5 = 1,125$	Excellent	Eliminated	None
4	4	4	2	$75 \times 2 \times 9 = 1,350$	Good	Supressed	None
8	2	8	2	$75 \times 2 \times 5 = 750$	Excellent	Eliminated	None
8 8	1 1	4 16	2 2	$75 \times 2 \times 6 = 900$	Good	Replaced	None
16 128	16 64	16 >128	16 >128	$75 \times 2 \times 7 = 1,050$	Excellent	Eliminated	None
8 <0.05	8 <0.05	16 0.25	16 0.1	$100 \times 2 \times 5 = 1,000$	Poor	Supressed	None
16 8	16 1	128 8	64 1	$75 \times 2 \times 13 = 1,950$	Good	Eliminated*	None

Table 4 Laboratory findings before and after the treatment of Netilmicin

Case No.	WBC		Hb (g/dl)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (KA)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	12,200	4,100	12.8	12.9	10	17	15	11	4.0	5.1	22	21	0.96	0.89
2	7,600	6,900	13.6	12.9	69	67	105	122	10.3	7.9	21	23	1.57	1.53
3	6,900	8,600	13.3	13.3	20	28	10	11	3.0	2.7	17	20	1.08	1.22
4	3,000	3,600	12.0	13.4	18	21	10	15	13.6	12.3	20	18	0.77	0.77
5	11,400	9,400	12.4	12.5	17	14	11	3	5.0	5.2	27	24	0.64	0.55
6	7,100	6,500	13.1	12.4	8	11	5	6	6.6	5.7	4	6	0.47	0.50
7	9,500	5,500	11.0	11.4	24	25	12	8	5.8	4.0	16	15	0.89	0.83

のと考える。

臨床的検討として、7例の尿路系感染症に本剤を投与し、著効3例、有効3例、無効1例（有効率86%）の好結果を得た。消失した菌は *E. coli* 3, *S. faecalis* 2, *P. aeruginosa* 1, 減少した菌は *P. aeruginosa* 1, *S. faecalis* 1, *S. epidermidis* 1, 菌交代として、*E. coli*, *P. mirabilis* 混合感染から *S. epidermidis* を認めた。

MIC が 16, 64 $\mu\text{g/ml}$ の *S. faecalis* が消失し、8 $\mu\text{g/ml}$ の *S. faecalis* が存続したり、MIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下の *S. epidermidis* が存続する理由のひとつとして

基礎疾患の影響が考えられる。今回検出された臨床分離株の MIC を GM のそれと比較すると、*S. faecalis*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis* は GM よりすぐれ、*E. coli*, *P. aeruginosa* にはほぼ同等であるとの結果を得た。副作用はみとめず、有用性のある薬剤と考えられた。

なお、本研究の一部は厚生科学研究費補助金の援助を受けた。

Table 5

Reference	Regression equation	r	No. of subjects
Present study	$y = 0.0034x^* + 0.0415$	0.9482	9
Welling, et al. ⁷⁾	$y = 0.002x + 0.02$	0.79	23
Welling, et al. ⁷⁾	$y = 0.003x - 0.01$	0.86	19
Humbert, et al. ⁸⁾	$y = 0.002x + 0.017$	0.970	24
Luft, et al. ⁹⁾	$y = 0.003x - 0.013$	0.85	20
Pechere, et al. ¹⁰⁾	$y = 0.0031x - 0.0056$	0.91	38

y; elimination constant (Kel or β)

x; endogenous creatinine clearance (ml/min)

*; corrected Ccr for standard B. S. A. ($1.73m^2$)

文 献

- 1) APPEL, G. B., and H. C. NEU: Gentamicin in 1978. *Ann. Intern. Med.* 89: 528~538, 1978
- 2) CUTLER, R. E.; A. M. GYSELYNCK, W. P. FLEET, and A. W. FORREY: Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life. *J. A. M. A.* 219: 1037~1041, 1972
- 3) SARUBBI, F. A., and J. H. HULL: Amikacin serum concentrations: Prediction of levels and dosage guidelines. *Ann. Intern. Med.* 89: 612~618, 1978
- 4) MAITRA, S. K.; T. T. YOSHIKAWA, L. B. GUZE, and M. C. SCHOTZ: Determination of aminoglycoside antibiotics in biological fluids. *A Review Clin. Chem.* 25: 1361~1367, 1979
- 5) DETTLI, L.: Drug dosage in renal disease. *Clin. Pharmacoki.* 1: 126~134, 1976
- 6) 真下啓明: 老年者における感染症の問題点。臨床と研究 56: 95~98, 1979
- 7) WELLING, P. G.; A. BAUMUELLER, C. C. LAU, and P. O. MADSEN: Netilmicin pharmacokinetics after single intravenous doses to elderly male patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 328~334, 1977
- 8) HUMBERT, G.; A. LEROY, J. P. FILLASTRE, and G. OKSENHENDLER: Pharmacokinetics of netilmicin in the presence of normal or impaired renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 40~44, 1978
- 9) LUFT, F. C.; D. R. BANNON, L. L. STROPES, R. J. COSTELLO, R. S. SLOAN, and D. R. MAXWELL: Pharmacokinetics of netilmicin in patients with renal impairment and in patients on dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 403~407, 1978
- 10) PECHERE, J. C.; R. DUGAL and M. M. PECHERE: Pharmacokinetics of netilmicin in renal insufficiency and haemodialysis. *Clin. Pharmacoki.* 3: 395~406, 1978
- 11) TRESTMAN, I.; J. PARSONS, J. SANTORO, G. GOODHART, and D. KAYE: Pharmacology and efficacy of netilmicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 832~836, 1978
- 12) SCHENTAG, J. J., and W. J. JUSKO: Renal clearance and tissue accumulation of gentamicin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22: 364~370, 1977
- 13) SCHENTAG, J. J.; G. LASEZKY, T. J. CUMBO, M. E. PLAUT, and W. J. JUSKO: Accumulation pharmacokinetics of tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 649~656, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN

SUMIO YAMAOKA, YOSHIJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

MAKOTO WATANABE

Department of Pharmacy, Tokyo Koseinenkin Hospital

Investigations on a new aminoglycoside antibiotic Netilmicin were carried out to evaluate its pharmacokinetics in geriatric patients and efficacy in the treatment of infections in the field of internal medicine.

Concentrations of Netilmicin in the serum for up to 8 h after i. m. administration of 75 mg or 100 mg were determined by bioassay in 7 geriatric patients (age, 71 to 92 years; creatinine clearance (Ccr), 106.5 to 3.1 ml/min) and 2 young healthy volunteers (age, 28 and 32 years; Ccr, 93.8 and 98.4 ml/min). High correlation was shown between the elimination rate constant (Kel) calculated by analysis and Ccr with the equation $Kel = 0.0036 Ccr + 0.0563$ ($r = 0.98$), while higher correlation was shown between serum clearance (Cl_s) and Ccr with the equation $Cl_s = 0.6807 Ccr + 10.1875$ ($r = 0.99$). Serum creatinine (S-Cr), serum urea nitrogen, and age were poorly correlated with Kel and Cl_s, which demonstrated the necessity for determination of the dosage based on Ccr in geriatric patients. The dosage in geriatric patients calculated from pharmacokinetic theory on the basis of usual dose, 100 mg per 8 h, was defined by the formula: dosage (mg per 8 h) = $0.88 Ccr + 13.20$.

Netilmicin treatment in 7 cases with urinary tract infections were excellent in 3 cases, good in 3 cases, and poor in 1 case (efficacy rate, 86%), without side effects, which proved the usefulness of the drug.