

Netilmicin の研究

— GM 耐性 *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力および慢性感染症についての臨床的検討 —

島田 馨・稲松孝思・浦山京子

東京都養育院付属病院内科

安達桂子

同 細菌検査室

GM 耐性 *Staphylococcus aureus* 24株 に対する Netilmicin の抗菌力を測定した。GM 耐性株は MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株と 50~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の中等度耐性株があり、Netilmicin は前者の高度耐性株には 50~25 $\mu\text{g/ml}$ 、後者の中等度耐性株には 6.3~1.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で発育を阻止した。

臨床的には慢性複雑性感染症 7 事例（気道感染 3、尿路感染 4）に Netilmicin を使用し、2 例有効、2 例やや有効、3 例無効であり、*Pseudomonas aeruginosa* が検出された 6 事例の細菌学的効果は消失 0、減少 1、不変 5 であった。

Netilmicin は Schering 社で開発されたアミノ配糖体系新抗生物質であるが、GM 耐性菌の一部にも強い抗菌力を有するとの報告がある¹⁾。今回、臨床材料より分離された GM 耐性 *Staphylococcus aureus* に対する Netilmicin の抗菌力を測定し、そのほか呼吸器感染症、尿路感染症の 5 事例 7 事例に臨床的検討を試みたのでその成績を報告する。

I. 方 法

1) GM 耐性 *Staphylococcus aureus* に対する Netilmicin の抗菌力：当院で昭和 54 年 4 月~8 月に分離した黄色ブドウ球菌 89 株のうち、GM 耐性菌 24 株に対する Netilmicin の MIC を測定した。MIC 測定は日本化学療法学会の標準法に準じ、 $10^8/\text{ml}$ 、 $10^9/\text{ml}$ の菌液をマイクロプランター（佐久間製作所）で薬剤含有 BHI 寒天平板に接続、24 時間後に判定した。

2) 臨床的検討：気管支拡張症に *Pseudomonas aeruginosa* 感染をおこした 2 例と、脳血管障害にともなう神経因性膀胱の慢性複雑性尿路感染症 3 例を対象とした。気管支拡張症の TN 例と慢性膀胱炎の FK 例にはそれぞれ期間を違えて 2 回治療を試みたので全体としては 7 事例となる。被検例は全例が慢性感染症で発熱、白血球増多を伴う慢性期に使用したため、効果判定は細菌学的効果と気管支拡張症では喀痰量、喀痰性状、尿路感染症では膿尿の改善度を指標とした。有効 (good) は細菌学的にも喀痰性状または膿尿などの両方に効果を認めたもの、やや有効 (fair) は喀痰あるいは尿所見の改善

はみられたが、細菌学的効果が不十分だったもの、および無効 (poor) とした。

II. 成 績

1) GM 耐性 *Staphylococcus aureus* に対する Netilmicin の抗菌力 (Table 1)：24 株のうち 9 株は喀痰、8 株は膿、6 株は尿、1 株は血液から分離されたものである。被検株には、同一人の同一検体から反復検出された株は含まれていない。GM 耐性黄色ブドウ球菌は耐性パターンにより $10^8/\text{ml}$ 接種で $>100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株と、それ以下の MIC 値の株に大別されるが、NTL はいずれの株でも 3 管以上低い MIC 値を示した。GM に $>100 \mu\text{g/ml}$ の株は NTL では $10^8/\text{ml}$ 接種で 50 $\mu\text{g/ml}$ 、 $10^9/\text{ml}$ 接種で 25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり、 $10^8/\text{ml}$ 接種の GM の MIC 値が 50~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の株は、NTL の MIC 値が $10^8/\text{ml}$ 接種で 6.3~1.6 $\mu\text{g/ml}$ 、 $10^9/\text{ml}$ 接種で 3.2~1.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 臨床的検討 (Table 2,3)：症例 1, 2 の TN 例は約 20 年前より気管支拡張症と診断され、14 年前に左下肺葉切除を受けているが、残った肺にも気管支拡張症と *Pseudomonas aeruginosa* 感染が定着している例で、Netilmicin の初回治療時には 1 回 75 mg 1 日 2 回の筋注を 8 日行ない、喀痰中の *Pseudomonas aeruginosa* は (++) から数集落にまで減少、喀痰も 1 日 1~2 ケ程度に減量し膿性部分も認められなくなった。3 ヶ月後で

Table 1 Susceptibility of GM-resistant *S. aureus* to Netilmicin

No. of bacteria specimen	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		GM		Netilmicin	
		10^8	10^6	10^8	10^6
1	pus	>100	>100	50	25
2	sputum	>100	>100	50	25
3	sputum	>100	>100	50	25
4	urine	>100	>100	50	25
5	sputum	>100	>100	50	25
6	sputum	>100	>100	50	25
7	urine	>100	>100	50	25
8	blood	>100	>100	50	25
10	sputum	>100	>100	50	25
11	pus	>100	>100	50	25
12	sputum	>100	>100	50	25
14	sputum	>100	>100	50	25
16	pus	>100	>100	50	25
17	sputum	>100	>100	50	25
19	urine	50	12.5	3.2	1.6
21	pus	50	12.5	1.6	1.6
24	urine	100	50	6.3	3.2
25	urine	>100	>100	50	25
26	pus	>100	>100	50	25
27	pus	50	12.5	3.2	1.6
28	pus	>100	100	12.5	6.3
29	pus	50	25	6.3	3.2
30	urine	50	12.5	6.3	1.6
31	sputum	>100	>100	50	25

も喀痰量は1日数コ程度であったが再び膿性となり、*Pseudomonas aeruginosa* が(卍)であったため2回目の治療を試みた。今回は1回100 mg 1日2回筋注8日間後も細菌学的効果、膿性痰の改善を認めず無効とした。

第3例のST例も気管支拡張に*Pseudomonas aeruginosa* 感染を長年月にわたって認めた例で Netilmicin 1回100 mg 1日2回筋注7日間の治療でも無効と判定した。

第4例は脳梗塞による神経因性膀胱でカテーテル留置例で20/1視野の膿尿と*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus* など $>10^5/\text{ml}$ の細菌尿が認められた。Netilmicin 1回75 mg 1日2回の筋注を7日間行ない、膿尿は消失したが、*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* は $>10^5/\text{ml}$ であり(*E. coli*は消失)、やや有効と判定した。

症例5も脳梗塞、膀胱カテーテル留置例で、Netilmicin 1回75 mg 1日2回筋注10日間の治療で20/1視野程度の膿尿は不変、尿中の*Pseudomonas aeruginosa*の菌量も不変であり、無効であった。

症例6,7のFK例も脳梗塞、膀胱カテーテル留置例で、1回75 mg 1日2回筋注5日間の Netilmicin 初回治療では、 $>10^5/\text{ml}$ あった*E. coli*と*Enterococcus*は消失、10/1視野程度の膿尿も同時に消失して有効であった。3ヶ月後の尿所見では無数の膿球と*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus*などの混合感染を認め、1回100 mg 1日2回筋注5日間の Netilmicin の2回目の治療では、膿尿は全く改善せず、尿中細菌は*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*は残存したが、*E. coli*と*Klebsiella*は消失したのでやや有効とした。

全体として気管支拡張症の*Pseudomonas aeruginosa*感染の3事例では1例有効、2例無効であり、慢性複雑性尿路感染症4事例では1例有効、2例やや有効、1例無効であった。

症例5で Netilmicin 10日間使用後の生化学検査で GOT, GPT, Al-P の軽度上昇を認めたが、それ以外に副作用、検査値異常を呈した例はなかった。

Ⅲ. 考 察

SELIGMAN は GM 耐性グラム陰性桿菌の66株のうち Netilmicin 耐性は44%であったと報じており¹⁾、第26回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムの成績でも、GM 耐性の *Serratia marcescens*, *Proteus*, *E. coli* の多くは Netilmicin に感受性を示している。しかし GM 耐性 *Pseudomonas aeruginosa* は Netilmicin にも耐性であった²⁾。GM 耐性の *Staphylococcus aureus* については PORTHOUSE らは、耐性 *Staphylococcus aureus* が GM 不活性化酵素を産生し³⁾、BROWN らは耐性 *Staphylococcus aureus* の cell free lysate の phosphotransferase が GM に強い活性を示すことを認めているが、Netilmicin の抗菌力は検討していない⁴⁾。これに対し MICHEL らは、GM に1000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示した *Staphylococcus aureus* 8株は Netilmicin にも1000 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、これらの耐性株からアミノ配糖体不活性化酵素の証明には成功しなかったという⁵⁾。また FADEN らは GM 耐性 *Staphylococcus aureus* の院内感染を報告している⁶⁾。著者らの分離した GM 耐性 *Staphylococcus aureus* の GM 不活性化機序については検討を加えていないが、耐性パターンからみると少なくとも2系統の耐性菌が考えられ、GM に100 $\mu\text{g/ml}$ 以上

Table 2 Clinical evaluation of

Case	Patient	Body weight (kg)	Age Sex	Infection	Netilmicin daily dose	Duration	Bacteri-	
							Before treatment	
1	T N	55	69 F	Bronchiectasis	75 mg × 2	8	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>α-strept</i> (++) <i>Neisseria</i> (++)	
2	T N	55	69 F	Bronchiectasis	100 mg × 2	8	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>α-strept</i> (++) <i>Neisseria</i> (++)	
3	S T	34.5	69 F	Bronchiectasis	100 mg × 2	7	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>α-strept</i> (+)	
4	H M	35	83 F	Chr. cystitis	75 mg × 2	7	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>E. coli</i> (+) <i>Enterococcus</i> (++)	
5	S I	45	79 M	Chr. cystitis	75 mg × 2	10	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>E. coli</i> (++)	
6	F K	24	75 F	Chr. cystitis	75 mg × 2	5	<i>E. coli</i> (++) <i>Enterococcus</i> (++)	
7	F K	24	76 F	Chr. cystitis	100 mg × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>Klebsiella</i> (++) <i>E. coli</i> (++) <i>Enterococcus</i> (++)	

Table 3 Laboratory data

Case	RBC (x10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Thrombocyte (x10 ⁴ /mm ³)		GOT (I. U.)		GPT (I. U.)		Al-P (K. K. I. U.)		BUN (mg/dl)		s-Cr (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	369	406	5,900	6,000	26.0	22.6	8	6	4	3	28	25	19	20	0.8	1.0
2	403	374	7,000	7,700	21.4	27.7	7	8	3	3	22	31	20	20	0.9	0.9
3	425	430	6,800	5,500	26.2	23.4	9	15	3	5	51	46	14	16	0.7	0.7
4	328	371	4,200	3,800	27.3	26.1	7	9	1	4	32	34	15	16	0.5	0.4
5	230	247	5,000	7,200	20.8	23.4	9	41	8	20	38	46	14	20	0.2	0.4
6	365	318	8,600	9,200	34.0	17.6	6	—	3	—	53	—	12	10	0.5	0.7
7	353	368	7,700	9,400	24.7	32.7	4	5	1	1	38	39	24	30	0.5	0.7

の高度耐性を示す株は Netilmicin にも 50~25 µg/ml の MIC で, GM の MIC が 50~12.5 µg/ml の中等度耐性株には, Netilmicin は 6.3~1.6 µg/ml の濃度で発育を阻止している。著者らが分離した GM 耐性 *Staphylococcus aureus* は Netilmicin の MIC が GM の

それより近い点でも, MICEL らの GM 耐性株とは異なっていると考えられる。MIC の成績から GM 高度耐性 *Staphylococcus aureus* に対して Netilmicin の臨床効果は期待できず, 中等度耐性の *Staphylococcus aureus* の場合は尿路感染なら Netilmicin の効果は期

Netilmicin		Clinical response	Adverse effect
ology	After treatment		
<i>P. aeruginosa</i> <i>α-strept</i> <i>Neisseria</i>	(+) (++) (++)	Good	None
<i>P. aeruginosa</i> <i>α-strept</i> <i>Neisseria</i>	(++) (+) (+)	Poor	None
<i>P. aeruginosa</i> <i>α-strept</i>	(++) (+)	Poor	None
<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	(+) (+)	Fair	None
<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	(+) (+)	Poor	None
Sterile		Good	None
<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	(++) (+)	Fair	None

待できよう。

7事例の臨床的検討では有効2例、やや有効2例、無効3例の成績であったが、*Pseudomonas aeruginosa* が検出された6例の細菌学的効果を見ると消失したものは

1例もなく、減少1、不変5であり、十分な効果とは言い難い結果であった。これら7事例はすべて基礎疾患を有する慢性複雑性の感染症で、化学療法だけでは根治し難い例であったことを考えると、今回の Netilmicin の臨床成績は止むを得ない点もあると言えよう。

文 献

1. SELIGMAN, S.J. : Frequency of resistance to kanamycin, tobramycin, netilmicin and amikacin in gentamicin-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13 : 70~73, 1978
2. 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
3. PORTHOUSE, A. ; D.F.J. BROWN, R.G. SMITH & T. ROGERS : Gentamicin resistance in *Staphylococcus*. *Lancet* 1 : 20~21, 1976
4. BROWN, D.F.J. ; F.H. KAYSER & J. BIBER : Gentamicin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2 : 419, 1976
5. MICHEL, J. ; J. STERSMAN & T. SACKS : Phenotypic variations in Gentamicin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy* 24 : 314~320, 1978
6. FADEN, H. ; E. NETER, S. MCLAUGHLIN & G. GIACOID : Gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus*, emergence in an intensive care nursery. *JAMA* 241 : 143~145, 1979

NETILMICIN : CLINICAL EVALUATION AND ITS ANTIMICROBIAL
ACTIVITY AGAINST GENTAMICIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS*
AUREUS

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA
and KEIKO ADACHI*

Department of Medicine and Clinical Microbiology*
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

MIC of netilmicin was determined on 24 strains of gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus*. 6.3~1.6 $\mu\text{g/ml}$ of netilmicin inhibited *S. aureus* strains which was moderately resistant to gentamicin (MIC of GM ranged from 50 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$), and 50~25 $\mu\text{g/ml}$ of netilmicin was necessary to inhibit the highly resistant *S. aureus* strains (MIC of GM was above 100 $\mu\text{g/ml}$). Seven cases of chronic complicated infection (three with RTI and four with UTI) were treated with netilmicin. Clinical results were as follows: 2: good, 2: fair, and 3: poor.