

呼吸器感染症に対する Netilmicin の臨床的検討

小林宏行・高村研二・志村政文

河野浩太・高村光子・北本 治

杏林大学医学部第一内科学教室

呼吸器感染症22例（肺炎8例，慢性気管支炎14例）に対する新アミノ配糖体系抗生物質 Netilmicin の治療効果を検討した。

1. 背景因子は中・高齢者が大部分を占め，かつ，先行する合併症の保有あるいは，また，すでに何らかの抗菌剤を使用して無効であったなどの難治性因子を有する例が13例（59%）含まれている。
2. これらの集団に Netilmicin を使用した結果，肺炎に対する有効率88%（8例中有効7例，無効1例），慢性気管支炎においては有効率57%（14例中有効8例，無効6例）であり，両群を総合し，有効率68.2%（22例中有効15例，無効7例）であった。
3. 副作用とみなすべき自覚症状，他覚所見，および臨床検査値異常はみられなかった。
4. 以上より，本剤は呼吸器感染症に対して，その有用性が期待でき，今後十分検討するに値する薬剤であると考えられた。

はじめに

Netilmicin は，シュering社で新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質であり，*Staphylococcus* などのグラム陽性菌に抗菌性を有することをはじめ，*K. pneumoniae*，*E. coli*，*Enterobacter*，Gentamicin 耐性 *P. aeruginosa*，インドール陽性 *Proteus* などにもすぐれた抗菌力を有することなどが知られている。

著者らは，呼吸器感染症に対して本剤を治験する機会を得たので，その成績を報告をする。

I. 対象と方法

昭和54年4月より12月まで当院および関連施設に入院した22例の呼吸器感染症患者を対象とした。その内訳は肺炎8例，慢性気管支炎14例である。なお，投与量は Netilmicin 75 mg×2回/日および100 mg×2回/日で，症例2～13に対してはシュering社製品を，症例1，症例14～22に対しては三共製品を使用した。

基礎疾患では肺炎8例中4例がこれを有しており，すなわち脳卒中後肺炎2例，肺癌1例および肺癌による右肺全摘後肺炎1例であり，これらはいずれもかかる意味から難治性因子を有しているとみられた。一方，慢性気管支炎14例中先行する合併症を有する例は6例であり，気管支拡張症2例，気管支喘息1例，肺気腫2例，気管支拡張症を伴う線維化肺1例であった。

また，本剤使用直前にほかの抗生物質が使用されていた

例は8例であった。これらは，症例3（Cefoperazone：副作用により中止），症例9（SBPC：無効），症例15（CED：無効），症例16（CED：無効），症例18（AMPC：無効），症例19（MINO：無効），症例21（ST 合剤：無効）などであった。

起炎菌が推定された例は，症例8（マイコプラズマ肺炎），症例9（*P. aeruginosa*），症例11（*K. pneumoniae*），症例14（*S. aureus*），症例18（*K. pneumoniae*），症例20（*P. aeruginosa*）であった。

これら症例に対して本剤75 mg×2回/日，あるいは100 mg×2回/日がそれぞれ4～15日間投与された（Table 1, 2）。

II. 成績

1. 喀痰中菌叢の変化（Table 3）

22例中，マイコプラズマ肺炎を除き，起炎性が推定されたのは慢性気管支炎の感染性再燃例5例であった。（Table 1, 2）

これらの，菌種の消長は *S. aureus* においては消失，*K. pneumoniae* 例では2例中消失1例，減少1例，*P. aeruginosa* においては2例とも不変であった。不変例の背景はいずれも肺胞気道炎の高度な器質的障害例であり，症例9は，全肺野を占めるのう胞性気管支拡張症，症例18は広汎な肺気腫と両下肺野の dirty shadow，症

Table 1 Clinical effects of
Pneumonia -

| Age Sex Body weight | Underlying disease | Organism | Daily dosis Duration | Sputum | Fever °C | Chest X-ray | WBC |
|---------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------|--------------|--------------|---|------------------|
| 1 45 F 45.0kg | / | n. s. / | 100mg×2 10 days | m + (-) | 37.9 36.6 |  improv. | 9,200 5,100 |
| 2 62 F | Apoplexy | / | 100×2 11 | pm ++ (-) | 38.4 37.0 |  improv. | 11,300 7,600 |
| 3 64 M 48.0 | Rt. Pneumoectomy | n. s. / | 100×2 14 | m + m + | 37.2 36.6 |  improv. | 7,100 5,100 |
| 4 62 M 54.0 | Apoplexy | n. s. / | 100×2 14 | pm + (-) | 37.7 36.5 |  improv. | 13,100 4,200 |
| 5 42 M 59.0 | / | n. s. n. s. | 100×2 7 | pm + m + | 37.5 37.6 |  aggrav. | 19,300 11,300 |
| 6 45 F 50.0 | Lung cancer | n. s. n. s. | 75×2 12 | m + (-) | 36.8 37.0 |  improv. | 9,800 2,600 |
| 7 45 M 56.0 | / | / | 100×2 10 | pm ++ (-) | 38.2 36.4 |  improv. | 9,800 6,100 |
| 8 32 F 49.0 | / | <i>Mycoplasma</i> | 100×2 6 | m ++ m + | 37.4 36.8 |  improv. | 7,900 6,700 |

n. s. : not significant

例20はのう胞性気管支拡張症と全肺野の線維化が著明な例であった。

また、慢性気管支炎2例に(症例12, 13)本剤使用中, *S. marcescens* が量的に有意に検出された。このうち, 1例(症例12)は検出されたのみで臨床に新たな感染性症状がみられなく, 単なる Colonization とみられたが, 症例13においては, 臨床症状も悪化しており, 本菌による菌交代症と診断された。

この症例は以後 CMZ を用いて有効であった。

2. 症例の経過 (Table 1, 2)

全例について詳述すべきであろうが, 症例数が多いことから, 著者らの観点からみて臨床経過および効果判定上問題点があるとみられる症例についてのみ述べる。

症例6: 腺癌に対して, MET, UFC およびステロイ

ドを使用中, 肺炎を併発した例である。本剤 75 mg×2回/日筋注により, 12日後肺炎陰影は消失した。

症例8: マイコプラズマ肺炎例である。本剤の効果は期待できないと考えられるが, 本剤投与6日後, 陰影の高度消退と臨床像の改善をみ退院し, 以後 EM を7日間内服し治療目的が達せられた。

症例9, 18, 20はいずれも無効例であり, すでに菌叢の項でその背景についてのべたが, 症例9は本剤使用前, SBPC 10 g×2回/日が点滴静注で施行されたが無効, 症例18は AMPC 1.0 g/日が2日間経口投与されたが悪化して入院した例であった。また, 症例20は, 本剤投与6日前まで CEZ 2.0 g×2回/日が点滴静注され, 症状の寛解をみた例であったが, 再び悪化とともに *P. aeruginosa* が有意に検出された例であった。本剤使

Netilmicin (1)

| ESR (/h) | CRP | Pao ₂ (mmHg) | RBC (×10 ⁴) | Plat. (×10 ⁴) | GOT/GPT (u) | BUN/creat (mg/dl) | Side effect | Clinical effect |
|-----------|------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------|-------------------|-------------|-----------------|
| 34 21 | 4 + 1 + | / | 423 419 | 29.1 24.4 | 31/26 20/14 | 19/0.4 16/0.4 | (-) | (+) |
| 46 24 | 2 + 2 + | / | 440 401 | / | 24/19 18/19 | 42/1.6 50/1.6 | (-) | (+) |
| 24 26 | / | 64 77 | 412 404 | / | 24/19 19/16 | 21/0.6 18/0.5 | (-) | (+) |
| 25 24 | / | / | 459 440 | 24.5 31.4 | 23/19 19/14 | 24/0.9 18/0.8 | (-) | (+) |
| 24 36 | 6 + 4 + | / | 534 449 | 24.9 29.3 | 26/24 19/16 | 24/0.9 16/0.6 | (-) | (-) |
| 125 57 | 4 + 1 + | / | 352 337 | 29.8 25.1 | 33/51 32/17 | 6/0.4 12/0.6 | (-) | (+) |
| 34 18 | 4 + 1 + | / | 444 416 | 29.3 26.4 | 14/9 16/9 | 16/0.6 14/0.6 | (-) | (+) |
| 64 18 | 3 + / | / | 414 414 | 19.2 19.8 | 34/26 17/14 | 18/0.4 16/0.5 | (-) | (+) |

Table 3 Bacterial findings in patients' sputum

| | Before treatment | After treatment |
|--------------------------------|------------------|-----------------|
| <i>S. aureus</i> (case 14) | ++ | - |
| <i>K. pneumoniae</i> (case 11) | +++ | - |
| <i>K. pneumoniae</i> (case 18) | +++ | +++ |
| <i>P. aeruginosa</i> (case 9) | ++ | ++ |
| <i>P. aeruginosa</i> (case 20) | +++ | +++ |
| <i>Serratia</i> (case 12) | - | +++ |
| <i>Serratia</i> (case 13) | - | ++ |

用後 PIPC が投与されたが無効であった。

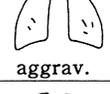
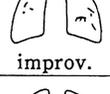
症例12, 13, 15も無効例であったが、これらは、いずれも、すでに陳旧化した慢性気管支炎で、これらに対し本剤が使用されたが、いずれも肺胞気道系の器質の変形が強く推定出来る例で、すでに器質的ながら難治性因子が存在すると考えられた。

3. 臨床効果 (Table 4)

臨床所見は、菌消失、膿性痰の消失、喀痰量の有意減少、発熱例の平熱化、胸部X線所見の改善、白血球正常化、血沈値の有意減少、CRP の有意減少の8項目を観察した。

このうち本剤使用前にみられた各症例のこれら項目のうち、半数以上が正常化したものを有効とした。また著効は1週以内に当初みられたすべての項目が消失した

Table 2 Clinical effects of Chronic bronchitis

| Age Sex Body Weight | Underlying disease | Organism | Daily dosis Duration | Sputum | Fever °C | Chest X-ray | WBC |
|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------|--------------|---|------------------|
| 9 29 M 39.0kg | Bronchiectasia | <i>Ps. a</i> ++ <i>Ps. a</i> ++ | 100mg × 2 5 days | pm ++ pm ++ | 38.0 37.7 |  unchanged | 8,100 9,300 |
| 10 62 F 48.0 | Bronchiectasia | n. s. n. s. | 100 × 2 7 | pm ++ m + | 36.9 36.7 |  improv. | 6,200 4,200 |
| 11 54 M | / | <i>K. pn</i> ++ (-) | 100 × 2 9 | pm ++ (-) | 37.2 36.2 |  improv. | 9,700 4,100 |
| 12 42 M 73.0 | / | n. s. <i>Serratia</i> ++ | 75 × 2 7 | pm + pm + | 36.6 36.5 |  unchanged | 7,700 10,600 |
| 13 71 F 42.0 | / | n. s. <i>Serratia</i> ++ | 100 × 2 5 | m + pm ++ | 37.0 37.6 |  aggrav. | 8,600 9,100 |
| 14 59 M 54.0 | Asthma bronch. | <i>S. aureus</i> ++ (-) | 100 × 2 15 | pm ++ m + | 37.5 36.7 |  improv. | 9,300 7,400 |
| 15 69 M 50.0 | / | n. s. / | 100 × 2 5 | pm ++ pm ++ | 37.8 37.7 |  unchanged | 10,100 13,300 |

n. s.: not significant *Ps. a*: *P. aeruginosa* *K. pn.*: *K. pneumoniae*

Table 4. General clinical effects of Netilmicin

| | No. of Cases | Excellent | Good | Poor | Efficacy (%) |
|-----------------------|--------------|-----------|------|------|--------------|
| Pneumonia | 8 | 0 | 7 | 1 | 88 |
| Chronic bronchitis | 14 | 0 | 8 | 6 | 57 |
| Total | 22 | 0 | 15 | 7 | 68 |

例, 無効は上述の項目の改善度が有効の基準にみたないものとした。

肺炎8例中, 著効0, 有効7例, 無効1例で有効率は88%であった。

また, 慢性気管支炎14例中, 著効0, 有効8例, 無効6例, 有効率57%であった。

両者を総合すると, 全22例中, 著効0, 有効15例, 無

効7例, 有効率68%であった。

また, 本治験の対象例は, 背景が難治例とみられる例が比較的多くみられたので, 本剤投与前にすでに他の抗菌剤が投与され, その効果が少なくとも十分でなかった8例について, 本剤使用による効果を観察した (Table 5)。

全8例中, 本剤による有効例5例, 無効例3例, 有効

Netilmicin (2)

| ESR (h) | CRP | Pao ₂ (mmHg) | RBC (×10 ⁴) | Plat. (×10 ⁴) | GOT/GPT (u) | BUN/creat (mg/dl) | Side effect | Clinical effect |
|---------|-----|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------------|
| 34 | 4 + | 45 | 394 | 29.3 | 19/18 | 26/1.0 | (-) | (-) |
| 46 | 4 + | 46 | 386 | 27.1 | 13/12 | 24/1.0 | | |
| 28 | 2 + | 64 | 405 | / | 11/14 | 24/0.6 | (-) | (+) (Clinical effect) |
| 21 | 2 + | 64 | 443 | | 9/11 | 21/0.6 | | |
| 32 | 4 + | / | 443 | 23.4 | 34/28 | 19/0.4 | (-) | (+) (Clinical effect) |
| 19 | 2 + | | 408 | 25.6 | 21/19 | 16/0.6 | | |
| 7 | ± | 76 | 510 | 28.6 | 34/38 | 10/1.0 | (-) | (-) |
| 5 | ± | 81 | 496 | 44.6 | 38/31 | 10/1.0 | | |
| 16 | 3 + | 64 | 393 | 26.4 | 19/16 | 19/0.7 | (-) | (-) |
| 28 | 3 + | 53 | 384 | 22.3 | 14/16 | 19/0.8 | | |
| 24 | 5 + | / | 412 | 34.4 | 24/19 | 24/1.1 | (-) | (+) (Clinical effect) |
| 15 | 1 + | | 403 | 25.4 | 13/14 | 16/1.0 | | |
| 34 | 6 + | / | 493 | 23.5 | 24/26 | 21/0.8 | (-) | (-) |
| 41 | 5 + | | 474 | 29.6 | 29/23 | 29/0.8 | | |

Table 5 Clinical effects of Netilmicin in patients unresponsive to other antibiotics

| Antibiotics used before Netilmicin | No. of cases | Clinical effects of Netilmicin | |
|------------------------------------|--------------|--------------------------------|------|
| | | Good | Poor |
| AMPC (Case No. 11, 18) | 2 | 1 | 1 |
| CED (Case No. 15, 16) | 2 | 1 | 1 |
| MINO (Case No. 19) | 1 | 1 | |
| ST (Case No. 21) | 1 | 1 | |
| SBPC (Case No. 9) | 1 | | 1 |
| Cefoperazone (Case No. 3) | 1 | 1 | |
| Total | 8 | 5 | 3 |

率63%であった。

なお Cefoperazone 使用後本剤に変更した例は、Cefoperazone により副作用として発熱がみられた例であった。

4. 副作用

全例について自覚症状、他覚所見とくに発疹、第8脳神経障害などをはじめ、ほとんどの症例について末梢血所見、血液生化学的検査、尿所見などを観察したが、症例6に於て白血球の減少がみられたが、これは肺癌に対して使用した制癌剤によるものであった。

従って本剤による副作用とみなすべき自覚症状、他覚所見および臨床検査値の異常はみとめられなかった。

Ⅲ. 考 按

本剤はアミノ配糖体系抗生物質であり、とくにグラム陰性菌感染症をも目標に開発中であるとされている。

呼吸器感染症におけるグラム陰性菌感染症は、慢性気

Table 2 Clinical effects of
- Chronic bronchitis -

| Age Sex Body Weight | Underlying disease | Organism | Daily dosis Duration | Sputum | Fever °C | Chest X-ray | WBC |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|----------------|--------------|--|-----------------|
| 16 68 M 43.0kg | Pulmonary emphysema | n. s. / | 100mg×2 11 | m ++ m + | 37.1 36.5 |  unchanged | 7,900 5,900 |
| 17 64 M 54.0 | / | n. s. / | 100×2 8 | m ++ (-) | 37.4 36.8 |  improv. | 9,100 5,300 |
| 18 54 M 61.0 | Pulmonary emphysema | <i>K. pn</i> ### <i>K. pn</i> ### | 100×2 4 | pm ++ pm ++ | 37.3 37.5 |  unchanged | 8,900 8,300 |
| 19 64 F | / | n. s. / | 100×2 9 | pm ++ (-) | 37.1 36.6 | / | 7,300 5,100 |
| 20 54 F 45.0 | Bronchiectasia Fibrosis | <i>Ps. a</i> ## <i>Ps. a</i> ## | 100×2 4 | pm ++ pm ++ | 37.4 37.3 |  unchanged | 10,300 9,800 |
| 21 64 M | / | n. s. n. s. | 100×2 12 | pm ++ pm + | 36.8 36.5 |  unchanged | 8,100 5,100 |
| 22 69 F 42.0 | / | n. s. / | 100×2 9 | pm ++ m + | 38.2 36.6 |  unchanged | 8,700 6,100 |

n. s.: not significant, *Ps. a*: *Pseudomonas aeruginosa* *K. pn*: *Klebsiella pneumoniae*

管支炎の感染性再燃によるものが多く、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *E. coli* などが、その起炎性となることが多い。これらの菌を標的とした場合、本剤は、その有用性が示されようかとも考えられる。

この様な背景から本治験は企画されたわけであるが、集積された症例の背景は高令者が多く、(平均55.9才)、すでに何らかの基礎疾患を有する例が多かった(22例中10例)。

著者らが、かつていわゆる難治性呼吸器感染症の背景を分析した結果、いわゆる難治性と判定された例の90%は基礎疾患を有する例であり、かつグラム陰性菌の検出例が目出た¹⁾。

本治験の成績から肺炎例で88%と高い有効率がえられたが、慢性気管支炎では57%の有効率がえられた。このことは、慢性気管支炎例が、背景因子のところで触れたごとく、すでに他の抗菌剤が無効の例や、肺胞気道系の

器質的損傷が進展した例が多いことからすれば、まずまずの成績と考える。

一方、他のアミノ配糖体系抗生剤との比較において、近年開発中のKW-1062を呼吸器感染症に使用した場合、真下²⁾は有効率63% (54例中34例に有効)、著者らの成績³⁾で78%であった。これらの差異は対象となった集団を構成する疾患の種類や背景因子にもとづくものであろうか、本治験のごとき比較的難治性症例を対象とした Netilmicin の総合効果68%という成績も前者に比し、少なくとも遜色のないものとする。

本剤の副作用に関して、本剤がアミノ配糖体であることから、腎障害、第8脳神経障害が考えられる。これらに対し、毒性試験の結果をみると、ラットの腎毒性はGMよりも少なく(慈恵大学第二内科)、また聴器毒性も同じくラットで、DKB, TOB, GMなどの既存のアミノ配糖体よりも少なかった(鶴見大学歯学部・病理)とされている。

Netilmicin (3)

| ESR (/h) | CRP | Pao ₂ (mmHg) | RBC (×10 ⁴) | Plat. (×10 ⁴) | GOT/GPT (u) | BUN/creat (mg/dl) | Side effect | Clinical effect |
|----------|-----|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| 34 | 3 + | / | 443 | 19.2 | 13/9 | 23/1.0 | (-) | (+) |
| 18 | 1 + | / | 414 | 20.1 | 16/10 | 20/0.9 | | |
| 25 | / | / | 413 | 34.1 | 29/13 | 19/0.6 | (-) | (+) |
| 24 | / | / | 402 | 29.4 | 26/11 | 18/0.6 | | |
| 44 | 4 + | 56 | 445 | 33.4 | 19/14 | 24/0.8 | (-) | (-) |
| 65 | 4 + | 64 | 439 | 30.4 | 19/16 | 21/0.8 | | |
| 34 | 3 + | / | 393 | 31.0 | 13/7 | 19/0.7 | (-) | (+) |
| 18 | ± | / | 384 | 24.9 | 12/9 | 19/0.8 | | |
| 64 | 4 + | / | 403 | 28.4 | 24/21 | 21/1.0 | (-) | (-) |
| 64 | 5 + | / | 411 | 24.6 | 26/23 | 22/0.9 | | |
| 31 | 3 + | / | 394 | 24.4 | 17/14 | 19/0.6 | (-) | (+) |
| 20 | - | / | 388 | 19.6 | 18/13 | 18/0.6 | | |
| 32 | / | / | 398 | 26.9 | 15/9 | 19/0.7 | (-) | (+) |
| 34 | ± | / | 384 | 22.4 | 18/10 | 16/0.8 | | |

本治療で、本剤使用期間が最長15日までであったが、かかる障害がまったくみられなかったことも、上述の毒性試験の結果が反映されているものであろうかとも考えられよう。

いずれにせよ、この点さらに症例数を増加し、慎重に検討する必要もあろう。

文 献

- 1) 北本 治：肺炎——その変貌と対策——日本内科学会誌 66：171, 1977
- 2) 真下啓明：わが国における KW-1062 の基礎的、臨床的研究のまとめ——1.内科系臨床集計報告——。Chemotherapy 25：1785~1789, 1977
- 3) 小林宏行、他（16施設および 関連施設）：呼吸器感染症 113例に対する KW-1062 の臨床的検討。感染症学雑誌 52：137~147, 1978

CLINICAL TRIAL OF NETILMICIN AGAINST RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROYUKI KOBAYASHI, KENJI TAKAMURA, MASABUMI SHIMURA,
KOTA KONO, MITSUKO TAKAMURA and OSAMU KITAMOTO

First Department of Internal Medicine,
Kyorin University, School of Medicine

Therapeutic effect of Netilmicin, a recently developed new aminoglycoside antibiotic agent, was examined in 22 cases of respiratory tract infection (8 cases of pneumonia and 14 cases of chronic bronchitis).

1. The subjects were mostly middle-aged and senile patients, and 13 cases (59%) had previous complex symptoms, or had experienced treatment with antibacterial agents without success, or had incurable factors.

2. Netilmicin was administered to these cases, and it was effective for pneumonia in 88% (7 effective and 1 non-effective cases out of 8), and for chronic bronchitis in 57% (8 effective and 6 non-effective cases out of 14), and total effectiveness was attained in 69% (15 effective and 7 non-effective cases out of 22).

3. No subjective and objective findings considered as the side effect was observed, and laboratory examinations showed no abnormality.

4. It may be concluded from the above clinical results that Netilmicin may be effective for respiratory tract infections, and further study may prove its efficacy.