

Netilmicin の臨床的検討

美田 誠二・小林 芳夫・藤森 一平
川崎市立川崎病院内科

尿路感染症 5 例（急性腎盂腎炎 5 例）、呼吸器感染症 4 例（細菌性肺炎 3 例、慢性気管支炎急性増悪 1 例）の計 9 例に対し、新しいアミノ配糖体系 抗生剤である Netilmicin 1 日量 150~200 mg を 7~14 日間 2 回分割筋注投与した（総投与量 1.05~2.45 g）。結果は尿路感染症 5 例では著効 2 例、有効 1 例、やや有効 2 例、呼吸器感染症 4 例では有効 1 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、総合判定は 9 例中著効 2 例、有効 2 例で有効率は 44.4%であった。特に *E. coli* による尿路、呼吸器感染症および *Pseudomonas aeruginosa* による尿路感染症に対して優れた効果が認められた。副作用としては 1 例に貧血、血小板減少症が認められたが、投与中止後すみやかに改善した。腎毒性、聴器毒性は全く認められなかった。以上より、本剤は今後グラム陰性桿菌感染症（特に *E. coli* の尿路、呼吸器感染症、*Pseudomonas aeruginosa* の尿路感染症など）に大いに期待し得る薬剤であると考えられた。

緒 言

Netilmicin は、Sisomicin を母体とした新しい半合成のアミノ配糖体系抗生剤であり、比較的広域な抗菌スペクトラムを示し、腎毒性、聴器毒性が少ないとされている。今回、我々は各種感染症に対し Netilmicin を投与する機会を得、その臨床的効果につき検討を加えたので報告する。

I. 対象ならびに投与方法

対象は昭和54年3月から12月までに川崎市立川崎病院に入院した尿路ならびに呼吸器の感染症 9 例で、男性 6 例、女性 3 例、年齢は 26 才から 81 才にわたり、平均 62.8 才であった。1 例を除き基礎疾患を有し、脳血管障害が 6 例、気管支喘息、気管支拡張症が各 1 例ずつであった。

対象疾患の内訳は、尿路感染症 5 例（急性腎盂炎）、呼吸器感染症 4 例（細菌性肺炎 3 例、慢性気管支炎急性増悪 1 例）であった。

原因菌は *E. coli* 2 例、*E. coli* と *Enterobacter*, *E. coli* と *Proteus mirabilis* 混合感染各 1 例ずつ、*Pseudomonas aeruginosa* 3 例、*Klebsiella pneumoniae* 2 例であった。

投与方法は、1 日量 150 mg の 2 回分割筋注を原則とし、1 例のみ投与開始 1 週間後から 200 mg に増量した。2 例は 1 日量 200 mg の 2 回分割筋注を行なった。投与期間は 7 日から 14 日、投与総量は 1.05~2.45 g であった。

II. 効果判定基準

効果判定は以下の通りになった。

著効 (Excellent) : Netilmicin 投与後すみやかに原因菌の消失をみ、臨床的に自、他覚症状の著明な改善をみたもの。

有効 (Good) : 投与中および投与後にわたり原因菌の消失をみ、臨床的に自、他覚症状の明らかな改善をみたもの。

やや有効 (Fair) : 投与中原因菌の消失ないし減少をみたが、臨床症状の改善が不充分であったもの。あるいは臨床症状の改善があっても菌交代を示したもの。

無効 (Poor) : 投与中および投与後にわたり原因菌の消失しないもの。臨床症状の改善がみられないもの。

III. 成 績

1. 治療効果 (Table 1)

Table 1 に示したように、総合効果判定は 9 例中著効 2 例、有効 2 例、やや有効 4 例、無効 1 例であった。尿路感染症 5 例では著効 2 例、有効 1 例、やや有効 2 例、呼吸器感染症 4 例では有効 1 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。臨床分離菌別に臨床効果をみると *E. coli* のみの 2 例（尿路感染症、呼吸器感染症各 1 例）は有効、*E. coli*+*Enterobacter* の 1 例（症例 6、尿路感染症）は著効、*E. coli*+*Proteus mirabilis* の 1 例（症例 9、尿路感染症）はやや有効であるが細菌学的に *Enterobacter* への菌交代症が認められた。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては臨床効果は著効 1 例（症例 7、尿路感染症）、

Table 1 Clinical Results of Netilmicin

Case No.	Name	Age Sex	Body Weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriology	Dosage of Netilmicin		Total dose (mg)	Effect		Side effect
							Daily dose (mg x times)	Duration (day)		Bacteriological	Clinical	
1	K. S.	81 ♂	41	pneumonia	bronchial asthma	<i>E. coli</i>	150 (75 x 2)	12	1,800	eradicated	good	(-)
2	S. M.	72 ♂	—	pneumonia	cerebro-vascular accident	<i>K. pneumoniae</i>	150 (75 x 2) 200 (100 x 2)	7+7	2,450	replaced (<i>Enterobacter P. aeruginosa Proteus</i>)	fair	(-)
3	N. H.	75 ♂	40	chronic bronchitis acute exacerbation	bronchiectasia	<i>K. pneumoniae</i>	150 (75 x 2)	14	2,100	unchanged	fair	Thrombocytopenia anemia
4	S. K.	74 ♀	40	pneumonia	cerebro-vascular accident	<i>P. aeruginosa</i>	150 (75 x 2)	10	1,500	diminished	poor	(-)
5	Y. H.	76 ♂	50	acute pyelonephritis	cerebro-vascular accident	<i>E. coli</i>	150 (75 x 2)	7	1,050	eradicated	good	(-)
6	D. K.	26 ♀	50	acute pyelonephritis	(-)	<i>E. coli Enterobacter</i>	200 (100 x 2)	10	2,000	eradicated	excellent	(-)
7	H. S.	77 ♀	42	acute pyelonephritis	cerebro-vascular accident	<i>P. aeruginosa</i>	150 (75 x 2)	7	1,050	eradicated	excellent	(-)*
8	Y. T.	44 ♂	60	acute pyelonephritis	cerebro-vascular accident cholecystitis	<i>P. aeruginosa</i>	200 (100 x 2)	12	2,400	unchanged	fair	(-)
9	H. M.	40 ♂	62	acute pyelonephritis	cerebro-vascular accident	<i>E. coli Proteus mirabilis</i>	150 (75 x 2)	7	1,050	replaced (<i>Enterobacter</i>)	fair	(-)

E. coli : *Escherichia coli* *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae* *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*

* Audiogram .. no change

Table 2 Laboratory data on Netilmicin administration

Case No.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
Name	K. S.	S. M.	N. H.	S. K.	Y. H.	D. K.	H. S.	Y. T.	H. M.
Ht(%)									
B	39.5	38.3	42.1	31.3	34.2	31.7	32.0	42.5	45.5
A	41.8	37.1	27.8	32.9	32.2	38.5	34.6	33.0	43.3
Hb(g/dl)									
B	13.3	12.6	13.1	9.9	15.1	11.1	10.5	13.4	14.0
A	14.2	12.4	10.8	10.9	13.9	12.1	12.0	12.2	13.5
RBC($\times 10^4$)									
B	378	366	403	291	487	370	320	429	447
A	397	387	284	328	419	385	398	386	430
WBC									
B	12,200	13,100	9,300	6,100	12,600	7,500	6,500	21,100	5,700
A	7,000	12,800	5,600	5,900	8,700	5,200	5,800	17,400	5,500
Eos(%)									
B	1	0	0	0	1	0	0	0	10
A	1	0	4	0	0	0	2	0	1
Platelet ($\times 10^4$)									
B	24.2	23.5	15.8	19.6	21.3	13.5	16.9	26.5	11.7
A	19.9	29.7	6.4	23.4	19.5	18.1	18.8	24.7	16.5
s-GOT(I. U)									
B	20	124	16	27	24	28	17	144	17
A	23	28	19	23	24	24	21	416	12
s-GPT(I. U)									
B	8	179	19	11	19	32	7	107	20
A	10	59	13	9	13	19	7	636	9
Al-p(I. U)									
B	79	390	60	109	132	321	89	299	91
A	94	181	66	113	118	226	103	565	96
BUN(mg/dl)									
B	18.6	10.4	17.5	9.6	22.0	6.7	23.6	8.9	12.6
A	11.3	9.8	15.4	13.4	21.6	9.2	21.4	21.4	13.7
Creatinine (mg/dl)									
B	1.1	0.8	0.7	0.8	1.2	1.0	0.8	0.9	0.9
A	1.2	0.8	0.6	0.8	1.2	1.2	0.8	0.4	0.9
ESR (mm/Ihr)									
B	16	121	27	95	59	70	84	28	25
A	10	87	46	65	40	46	50	113	15
CRP									
B	+	4+	2+	5+	3+	+	4+	3+	±
A	±	3+	2+	4+	±	±	±	3+	±

B: Before

A: After

やや有効1例(尿路感染症), 無効1例(呼吸器感染症)であり, *Klebsiella pneumoniae* は2例(呼吸器感染症)とも臨床効果判定はやや有効例で, うち1例(症例2)は細菌学的に *Enterobacter*+*Pseudomonas aeruginosa*+*Proteus mirabilis* への菌交代症が認められ

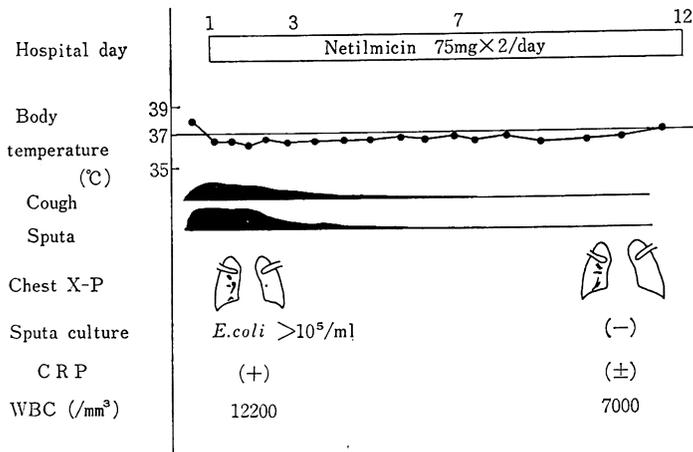
た。

次に主な3症例につき述べる。

症例1 81才 男 肺炎 (Fig. 1)

基礎疾患に気管支喘息があり, 約1週間前より咳嗽, 喀痰, 喘鳴などが増強したため入院した。喀痰培養で

Fig. 1 Case 1 K.S. 81 y/o ♂ Pneumonia



E. coli が検出され直ちに Netilmicin を 150 mg 2 回分割筋注したところ、胸部 X-P の異常陰影は軽減し、臨床症状も改善した有効例であった。

症例 6 は、26 才の女性、数日來の悪寒、発熱、頻尿、CVA tenderness で、近医から腎盂腎炎を疑われ Ampicillin, Cephalexin などが投与されていたが症状が持続するため当院に入院となった。尿培養から *E. coli* および *Enterobacter* が検出され、Netilmicin 1 日量 200 mg を 2 回分割筋注を行なったところ 48 時間後には完全に解熱し、諸症状が著明に改善、細菌尿も消失し、著効例であった。

症例 7 77 才 女性 急性腎盂腎炎 (Fig. 2)

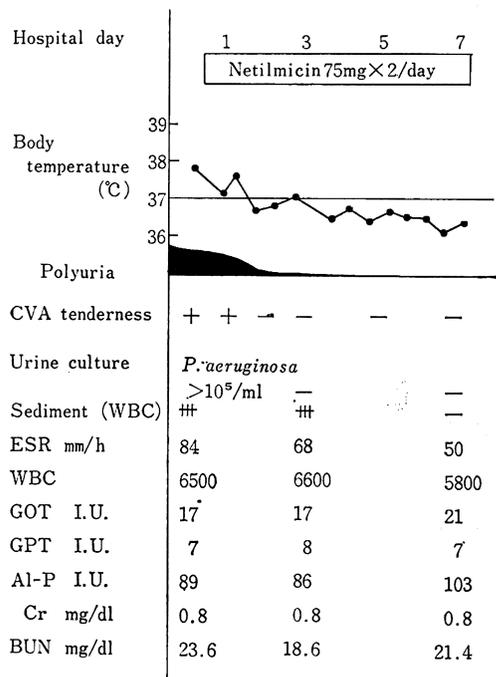
基礎疾患として脳血管障害があり入院中のところ、悪寒、発熱、頻尿、CVA tenderness などの症状から急性腎盂腎炎と診断、尿培養から *Pseudomonas aeruginosa* が検出され、Netilmicin 1 日量 150 mg 2 回分割筋注投与を開始した。48 時間後には諸症状が改善し、細菌尿も消失し、著効例であった。

2. 副作用

Netilmicin 投与開始後 臨床副作用はなく、臨床検査上異常値を認めたのは 9 例中 1 例のみであった。

症例 3 は慢性気管支炎の急性増悪例であるが、Netilmicin 1 日量 150 mg の 2 回分割筋注投与を行なったところ、2 週間後の検査で Hb 13.1→10.8/dl, Ht 42.1→27.8%, RBC 403×10⁴/mm³→284×10⁴/mm³, Platelet 15.8×10⁴→6.4×10⁴/mm³ と貧血ならびに血小板減少症が認められ投与を中止した。中止 1 週間後の再検査では Hb 12.8 g/dl, Ht 38.4%, RBC 367×10⁴/mm³, Platelet 16.0×10⁴/mm³ まで回復したが、Netilmicin による異常と考えられた。

Fig. 2 Case 7 H.S. 77 y/o ♀ Acute pyelonephritis



明らかな腎毒性および聴器毒性は認められなかった。症例 7 において Audiogram を 1.05 g 投与前後で施行したが特に異常は認められなかった。

なお、血清 GOT, GPT, Al-P の高値例が 2 例 (症例 2, 8) にみられたが、症例 2 は Netilmicin 投与前の使用化学療法剤 (Cefazolin) の影響が考えられ、症例 8 は胆嚢炎の増悪による変化と考えられた。

IV. 考 按

今回対象とした尿路感染症5例, 呼吸器感染症4例計9例において, Netilmicinの有効率は, 有効以上として44.4% (著効例2例, 有効例2例)であり, やや有効例以上とすれば88.9%であった。このように有効例以上が比較的少なく, やや有効例(4例)が多くみられた背景として, 今回の対象例が全般的に高令者(特に呼吸器感染症例), 基礎疾患(特に脳血管障害)を有するいわゆる compromised host であり, そのため Netilmicin の薬効が単純には得られにくい面があることなどが大きな因子として考えられた。

次に Netilmicin の効果を原因菌別に検討したところ, *E. coli* には有効例が多く, 従来の報告と一致する所見であった。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては著効, やや有効, 無効と症例による差異が目立ち, 著効例は尿路感染症であった。

Netilmicin は, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては Gentamicin よりやや抗菌力が弱いとされているが, 腎毒性, 聴器毒性は弱いという特徴があり今回の症例でもこれらの副作用は全く認められなかった。

1例に一過性の貧血, 血小板減少症がみられ, 投与中

止後すみやかに回復したが, 注目しておくべき点であると思われた。

以上より, Netilmicin はグラム陰性桿菌, とりわけ *E. coli* による呼吸器, 尿路感染症, *Pseudomonas aeruginosa* による尿路感染症などに今後大いに期待し得る薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) MILLER, G. H.; M. J. WEINSTEIN & J. A. WAITS: Biological Activity of Netilmicin, a Broad-Spectrum Semisynthetic Aminoglycoside Antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 827~836, 1976
- 3) FU, K. P. & H. C. NEU.; In Vitro Study of Netilmicin Compared with Other Aminoglycosides. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 526~534, 1976
- 4) SCHELD, W. M.; R. S. BROWN, JR & A. SANDE: Comparison of Netilmicin with Gentamicin in the Therapy of Experimental *Escherichia coli* Meningitis. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13: 899~904, 1978

CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN

SEIJI MITA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine
Kawasaki Municipal Hospital

Netilmicin sulfate, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic, was injected to 9 patients with urinary tract infection (5 patients) and with respiratory tract infection (4 patients). A daily dose of Netilmicin was 150-200 mg by intramuscular injection and duration of Netilmicin therapy was for 7 to 14 days.

The results were as follows.

1. Clinical response to Netilmicin therapy of urinary tract infection was excellent in 2 cases, good in 1 case, fair in 2 cases and that of respiratory tract infection was good in 1 case, fair in 2 cases, poor in 1 case. Effective rate was 44.4%.

2. Netilmicin was especially effective to infections by *E. coli* and urinary tract infection by *Pseudomonas aeruginosa*.

3. Anemia and thrombocytopenia, as side effects, were observed in one case, but they were all transient. Neither nephrotoxicity nor ototoxicity of Netilmicin were clinically observed.