

Netilmicin の基礎的・臨床的検討

大山 馨・鈴木国功・金木美智子・清水隆作
富山県立中央病院内科

Netilmicin は従来のアミノ配糖体系抗生剤に比較して耐性パターンの特異性と、腎毒性、聴器毒性の少ないことを特徴としているが、その抗菌力と臨床効果について検討し次のことを知った。

1. 臨床分離株178株に対して Netilmicin, Amikacin (AMK), および Gentamicin (GM) の最小発育阻止濃度を比較した結果、Netilmicin は被検グラム陽性およびグラム陰性菌に広く作用することが認められ、*S. aureus*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* に対し AMK, および GM と同等かあるいは優れた抗菌性を示した。特に *Klebsiella* と *P. aeruginosa* に対しては、Netilmicin が3剤中最も強い抗菌力を有することが認められた。

また Netilmicin は接種菌量を 10^8 cells/ml に増量してもその抗菌力の低下はあまり認められなかった。

2. 呼吸器感染症13例と尿路感染症7例に本剤を投与した結果、呼吸器感染症では13例中有効以上の結果をえたのは9例(69.2%)で、単純性尿路感染症の7例には全例有効以上の成績がえられた。

3. 副作用としては20例中2例に好酸球の増多を認めたが、本剤の投与中止後1週間で正常値にもどった。その他には副作用と考えられる異常所見は認めなかった。

はじめに

Netilmicin はアミノ配糖系抗生物質として米国シュering社で開発され、従来のアミノ配糖体系抗生剤不活化酵素を有する細菌に対しても強い抗菌性を有することが示された。

今回、われわれは Netilmicin を臨床的に使用する機会をえたので、臨床分離株に対する Amikacin (AMK) および Gentamicin (GM) との比較検討を行なった成績とともに報告する。

I. 抗菌力

1. 実験材料および方法

1) 供試菌株

被検菌株は臨床材料から分離した下記菌株を使用した。

<i>Staphylococcus aureus</i>	24株
<i>Streptococcus faecalis</i>	12株
<i>Escherichia coli</i>	20株
<i>Citrobacter</i>	10株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21株
<i>Enterobacter</i>	16株
<i>Serratia marcescens</i>	6株
<i>Proteus</i>	45株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24株
計	178株

2) MIC の測定

日本化学療法学会標準法¹⁾に準じて寒天平板希釈法により MIC の測定を行なった。

培地は Heart infusion 寒天培地を用いた。

被検薬剤は Netilmicin, AMK および GM の3剤について、おのおの 100 μ g/ml からの2倍希釈とし 0.2 μ g/ml までの濃度調製を行なった寒天平板とした。

接種菌液は Heart infusion ブイヨンで1夜培養したものを原液とし、寒天培地で混釈、平板としてコロニカウントを行なって、 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml となるように滅菌生理食塩水で希釈調製した。

菌接種は1白金耳を画線塗抹し、37°C18時間後に判定を行なった。

2. 実験結果

1) グラム陽性菌

a) *Staphylococcus*

S. aureus 24株に対する感受性試験成績は Table 1 に示すごとく接種菌量が 10^8 cells/ml では Netilmicin の MIC は ≤ 0.2 μ g/ml ~ 1.56 μ g/ml に分布し、0.39 μ g/ml にピークを示す強い抗菌性を示した。これに対し AMK では MIC は 0.39 μ g/ml ~ 6.25 μ g/ml に分布し Netilmicin より2段階程度弱い抗菌性であった。GM の MIC は ≤ 0.2 μ g/ml ~ 0.78 μ g/ml に分布し、Netilmicin の抗菌性は GM のそれに比肩しうるもので

Table 1 Sensitivity of clinically isolated bacteria

Species	Drugs	No. of strain	Inoculum size (cells/ml)	MIC $\mu\text{g/ml}$										
				≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	N T L	24	10^6 10^8	2	18		4							
	A M K	24	10^6		5	8	6	3	2					
	G M	24	10^6	6	16	2								
<i>S. faecalis</i>	N T L	12	10^6 10^8					3	8			1		
	A M K	12	10^6					2	2	4	3	1		
	G M	12	10^6	6	3	1	2							

N T L : Netilmicin

Table 2 Sensitivity of clinically isolated bacteria

Species	Drugs	No. of strain	Inoculum size (cells/ml)	MIC $\mu\text{g/ml}$										
				≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	N T L	20	10^6 10^8				9	7	3	1				
	A M K	20	10^6					12	3	3		2		
	G M	20	10^6				12	4	2	2				
<i>Citrobacter</i>	N T L	10	10^6 10^8		3	1	3	2	1					
	A M K	10	10^6		1	2	1	1	4	1				
	G M	10	10^6		4	2	2	2						
<i>Klebsiella</i>	N T L	21	10^6 10^8		4	8	5	3	1					
	A M K	21	10^6			6	4	6	3	2				
	G M	21	10^6			10	8	1	2					
<i>Enterobacter</i>	N T L	16	10^6 10^8		6	3	4	3						
	A M K	16	10^6			1	4	8	2	1				
	G M	16	10^6		4	8	2	2						
<i>Serratia</i>	N T L	6	10^6 10^8			1			3	1	1			
	A M K	6	10^6			1	2	1	2					
	G M	6	10^6			3	2	1						

(Continued)

Species	Drugs	No. of strain	Inoculum size (cells/ml)	MIC $\mu\text{g/ml}$											
				≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>P. aeruginosa</i>	N T L	24	10^6		2	6	12	2	2						
			10^8			4	3	5	6	5	1				
	AMK	24	10^6			1	6	13	1	1	2				
	GM	24	10^6			4	8	8	2	1	1				

NTL: Netilmicin

あった。

また、接種菌量が 10^8 cells/ml では Netilmicin の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ ~ $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 10^6 cells/ml での成績に比し 2 段階程度の減弱として認められ、このことは接種菌量による抗菌性の著明な減弱をきたさないこととして注目し値しよう。

b) *Streptococcus*

S. faecalis 12株では Netilmicin の MIC は接種菌量が 10^6 cells/ml のとき $3.13 \mu\text{g/ml}$ ~ $25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、対比した AMK の MIC $3.13 \mu\text{g/ml}$ ~ $25 \mu\text{g/ml}$ の分布と等しく、ともに $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを示す成績をえた。

GM の MIC は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ ~ $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し 3 剤中最も強い抗菌力を示す成績をえた。

2) グラム陰性菌

E. coli, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* および *P. aeruginosa* についての感受性試験成績は Table 2 に一括表示した。また、*Klebsiella* と *P. aeruginosa* については感受性分布を Fig. 1 および Fig. 2 に示した。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella* 21 strains

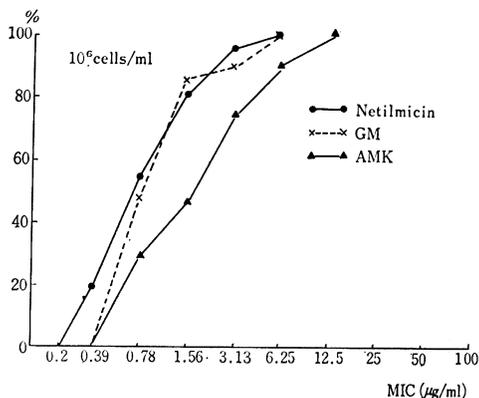
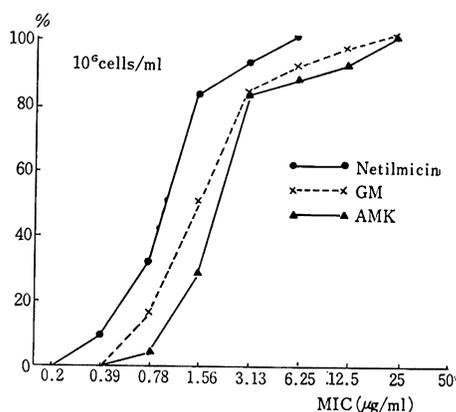


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 24 strains



a) *E. coli*

被検20株で接種菌量 10^6 cells/ml での Netilmicin の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ ~ $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。

この成績は対比した AMK より強い抗菌力を示すものであり、GM と同程度の抗菌性を示すものであった。 10^8 cells/ml 接種でも Netilmicin の MIC 分布は変ることなく、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークがずれる程度の優れた抗菌性を有することが認められた。

b) *Citrobacter*

被検10株では 10^6 cells/ml 接種で Netilmicin の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ ~ $6.25 \mu\text{g/ml}$ にほぼ均等に分布する成績を示し、対比した AMK 及び GM でも MIC は同程度であり優劣をつけ難い優れた抗菌性を示すことが認められた。

c) *Klebsiella*

Klebsiella 21株に対する Netilmicin の MIC は接種菌量が 10^6 cells/ml, あるいは 10^8 cells/ml でも $0.39 \mu\text{g/ml}$ ~ $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークを示す成績がえられ、3 剤中 Netilmicin が最も強

い抗菌力を有することが認められた。

d) *Enterobacter*

被検16株では 10^6 cells/ml 接種で, Netilmicin の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ ~ $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。AMK の MIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$ ~ $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布, GM では $0.39 \mu\text{g/ml}$ ~ $3.13 \mu\text{g/ml}$ と Netilmicin の MIC 分布と等しかったが, $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークを示すことで, 3 剤中 Netilmicin が最も優れた抗菌性を示すことが認められ, 10^8 cells/ml の接種菌量でも抗菌力の著明な減弱は認められなかった。

e) *Serratia*

S. marcescens 6株についての Netilmicin の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ ~ $25 \mu\text{g/ml}$ に5株が分布し, 1株のみが $0.78 \mu\text{g/ml}$ に感受性を示した。対比した AMK では MIC が $0.78 \mu\text{g/ml}$ ~ $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し, GM では $0.78 \mu\text{g/ml}$ ~ $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布しいずれも Netilmicin より優れた抗菌性を有することが示された。

f) *P. aeruginosa*

被検24株の接種菌量 10^6 cells/ml で Netilmicin の

MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ ~ $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。

これに対し AMK の MIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$ ~ $25 \mu\text{g/ml}$, GM は $0.78 \mu\text{g/ml}$ ~ $25 \mu\text{g/ml}$ と Netilmicin に劣るものであり, 3 剤中 Netilmicin が最も強い抗菌力を有することが認められた。

また 10^8 cells/ml の接種菌量でも Netilmicin の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ ~ $50 \mu\text{g/ml}$ に分布する優れた成績であった。

g) *Proteus*

P. mirabilis, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri* の感受性の差異は Table 3 に示したごとく *P. mirabilis* 14株での Netilmicin の MIC は 10^6 cells/ml の接種菌で, $3.13 \mu\text{g/ml}$ ~ $25 \mu\text{g/ml}$ に分布, AMK の MIC でも同程度の分布を示すことが認められ, GM ではより優れた抗菌性を示す MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ ~ $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布する成績をえた。

P. vulgaris 11株の 10^6 cells/ml 接種で Netilmicin の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ ~ $50 \mu\text{g/ml}$ に分布し, 対比した AMK 及び GM の MIC に劣る成績であった。

Table 3 Sensitivity of clinically isolated strains

Species	Drugs	No. of strain	Inoculum size (cells/ml)	MIC $\mu\text{g/ml}$										
				≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. mirabilis</i>	N T L	14	10^6 10^8					6	5	1	2			
	AMK	14	10^6					3	4	5	2			
	GM	14	10^6				3	6	4	1				
<i>P. vulgaris</i>	N T L	11	10^6 10^8					1	1	4	3	2		
	AMK	11	10^6				1	2	3	5				
	GM	11	10^6					1	4	3	3			
<i>P. morganii</i>	N T L	13	10^6 10^8					3	5	2	1	2		
	AMK	13	10^6					2	8	3				
	GM	13	10^6						2	6	3	2		
<i>P. rettgeri</i>	N T L	7	10^6 10^8					2	4	1				
	AMK	7	10^6					4	3					1
	GM	7	10^6				3	2	2					

N T L: Netilmicin

Table 4 Clinical trials with

Case No.	Name	Age, Sex & B. W. (Kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose & (mg) Duration (day)	Isolated organism	
					Strain	sensitivity NTL(mm)
1	H. M.	16 F. 51.0	Tonsillitis Lymphadenitis	75×2 7	Normal flora	
2	C. S.	67 M. 48.0	Pneumonia (D M)	100×2 10	<i>S. faecalis</i>	22
3	K. C.	75 M. 42.5	Pneumonia (Pharyngeal cancer)	75×2 14	<i>K. pneumoniae</i>	27
4	M. M.	38 F. 50.2	Pneumonia	75×2 21	<i>β-strept.</i>	20
5	K. M.	38 F. 48.0	Pneumonia	75×2 14	<i>Serratia</i>	18
6	M. Y.	68 F. 31.5	Pneumonia (Lung cancer)	100×2 14	<i>K. pneumoniae</i>	20
7	M. K.	46 F. 36.5	Pneumonia (Lung cancer)	100×2 8	<i>S. faecalis</i>	18
8	I. S.	63 M. 51.0	Pneumonia	100×2 14	<i>H. influenzae</i>	26
9	N. K.	71 M. 45.0	Bronchiectasis (Prostate cancer)	100×2 14	<i>Serratia</i>	21
10	Y. Y.	65 M. 60.0	Bronchiectasis	100×2 12	<i>K. pneumoniae</i>	21
11	H. H.	71 M. 62.0	Bronchiectasis	100×2 10	<i>E. cloacae</i>	18
12	H. T.	81 M. 44.0	Lung abscess	75×2 14	<i>S. aureus</i>	27
13	H. B.	70 M. 54.0	Lung abscess	100×2 14	<i>S. aureus</i>	26
14	H. C.	77 F. 43.0	Cystitis	75×2 9	<i>E. coli</i>	26
15	N. C.	75 F. 51.5	Cystitis	75×2 10	<i>E. coli</i>	20
16	T. F.	69 F. 53.0	Cystitis (Liver cancer)	75×2 7	<i>E. coli</i>	27
17	T. M.	62 M. 52.0	Cystitis (CVA)	100×2 10	<i>P. rettgeri</i> <i>P. morgani</i> <i>Serratia</i>	18 20 17
18	M. T.	73 F. 48.0	Cystitis	75×2 7	<i>E. coli</i>	25
19	K. I.	47 M. 56.0	Pyelonephritis	100×2 10	<i>E. coli</i>	27
20	S. K.	52 F. 65.0	Pyelonephritis	100×2 11	<i>E. coli</i>	24

Netilmicin

Clinical	Effect		Side effect
	Bacteriological	Overall	
Poor	Unknown	Poor	—
Good	Replaced	Good	—
Good	Eradicated	Good	—
Good	Replaced	Good	—
Good	Eradicated	Good	—
Good	Eradicated	Good	—
Poor	Unchanged	Poor	—
Good	Eradicated	Good	—
Good	Reduced	Good	—
Good	Eradicated	Good	Eosinophilia
Good	Eradicated	Fair	Eosinophilia
Good	Replaced	Good	—
Poor	Unchanged	Poor	—
Good	Eradicated	Good	—
Excellent	Eradicated	Excellent	—
Good	Eradicated	Good	—
Good	Eradicated	Good	—
Good	Eradicated	Good	—
Good	Eradicated	Good	—

P. morganii 13株での接種菌量 10^6 cells/ml に対する Netilmicin の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ ~ $50 \mu\text{g/ml}$ に分布, $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。

AMK では $3.13 \mu\text{g/ml}$ ~ $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布, GM では $6.25 \mu\text{g/ml}$ ~ $50 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

10^8 cells/ml の接種でも Netilmicin の MIC は, $6.25 \mu\text{g/ml}$ ~ $50 \mu\text{g/ml}$ に分布, $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し著明な MIC の変動は認められなかった。

P. rettgeri 7株に対する接種菌量 10^6 cells/ml での Netilmicin に対する感受性は AMK に一段階劣る成績を示し, 3剤中 GM がやや優位の抗菌性を有するといえよう。

以上の成績から Netilmicin はグラム陽性およびグラム陰性菌に作用する抗生物質であり, *S. aureus*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* に対し AMK および GM と同等かあるいは優れた抗菌性を示し, とくに *Klebsiella* と *P. aeruginosa* の被検菌株では3剤中 Netilmicin が最も強い抗菌力を有することが認められた。

また Netilmicin の抗菌性は 10^8 cells/ml の接種菌量でも著明な減弱は認められなかった。

II. 臨床成績

1. 対象

当院へ入院した内科系感染症のうち, 呼吸器感染症13例, 尿路感染症7例の計20例で, うち男性10例, 女性10例で, 年齢の分布は, 16才から81才におよんだ。

2. 投与方法および投与量

本剤の投与は1回 75 mg または 100 mg を1日2回, 筋肉内に注射した。投与期間は7日から21日におよび, 総投与量の最高は $3,150 \text{ mg}$ であった。

3. 効果判定

i) 呼吸器感染症における臨床効果の判定は次の基準に従った。

著効: 投与7日以内に起炎菌の消失, 胸部X線像の改善, 検査成績および一般状態の著明な改善を認めたもの。

有効: 上記所見の改善に1週間以上を要したもの。

無効: 上記所見の改善の傾向が1週間を経過しても認められなかったもの, および却って症状の悪化したもの。

ii) 尿路感染症における臨床効果の判定は次の基準に従った。

著効: 4日以内に起炎菌が消失し, 自覚症状の改善がみられたもの。

有効: 7日以内に上記所見の改善がみられたもの。

Table 5 Clinical effects of Netilmicin

Clinical effect		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
R T I	Tonsillitis				1	1
	Pneumonia		6		1	7
		6 (85.7%)				
	Bronchiectasis		2	1		3
		2 (66.6%)				
Lung abscess		1			1	2
	1 (50%)					
Total			9	1	3	13
	9 (69.2%)					
U T I		1	6			7
	7 (100%)					

RTI: Respiratory Tract Infection UTI: Urinary Tract Infection

無効：1週間で自覚症状の改善がみられず、起炎菌の消失もみられなかったもの。

以上の外、臨床的および細菌学的に効果がみられたが副作用のため投与を中止した例において、有用性を考慮してやや有効とした。

4. 成績

治療対象者、Netilmicinの投与量および投与期間、病巣分離菌とNetilmicinのそれに対するMIC、治療効果および副作用についてTable 4に一括表示し、また総合的効果についてはTable 5にまとめた。

呼吸器感染症13例についてみると、13例中9例(69.2%)に有効以上の効果がみられた。

無効の3例についてみると症例1は扁桃炎にリンパ節炎が合併したものであり、症例7は肺癌に合併した肺炎で*S. faecalis*が起炎菌と考えられ、Netilmicinに対するDiscでは18mmと感受性²⁾を示したにもかかわらず自覚症状の改善も喀痰中の菌の減少もみられず、胸部X線上は却って悪化した。

また症例13は中等症の肺膿瘍であり起炎菌として*S. aureus*が分離され、Netilmicinに対して感受性があったにもかかわらず、臨床で自覚的改善がみられず、喀痰中の菌も減少せず、2週間の本剤の投与によっても胸部X線上変化がみられなかった。

尿路感染の7例はいずれも急性単純性の尿路感染症であったが、1例に著効、6例に有効で、結局全例が有効

以上の成績を示した。

5. 副作用

対象症例について一般状態、血液一般検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球分類)、尿一般検査、肝機能、腎機能検査、および直接クームス反応についてNetilmicin投与前、投与中、投与後に検査を行ない副作用について観察した。また、症例1, 5, 15, 16を除く16例で、投与前後オージオグラムを実施した。

この中血液一般検査はTable 6に、肝機能、腎機能、直接クームス反応の結果はTable 7にまとめた。

一般状態については発疹その他に異常を認めなかったが、一般血液検査では20例中2例(症例10および11)に好酸球の増多を認め、そのうち症例11は投与を中止した。

しかしながらオージオグラムを含めてその他の臨床検査値には異常を認めなかった。

副作用の認められた2例は本剤の投与終了後1週間で増多した好酸球は正常値にもどった。

Ⅲ. 考 察

Netilmicinは従来のアミノ配糖体系抗生剤と比較すると2つの特徴がみられる。

すなわち、耐性パターンの特異性と腎毒性・聴器毒性が少ないことである³⁻⁵⁾。

耐性パターンとしては、特に3位のアミノ基のace-

Table 6 Laboratory findings (No. 1)

Case No.	Peripheral blood										Hemogram									
	RBC (10 ⁴ /ml)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (10 ³)		Platelet (10 ⁴)		Eosino. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lymph. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	382	402	11.3	11.9	31.3	32.0	11.6	11.5	23.9	35.8	0	1	0	0	78	86	21	12	1	1
2	303	368	8.3	10.0	28.0	31.6	15.1	10.4	33.5	38.7	2	1	1	0	86	72	11	24	0	3
3	321	334	10.1	10.2	27.7	29.4	5.6	6.8	19.5	20.5	4	1	0	0	71	67	25	32	0	0
4	420	396	13.0	12.7	40.5	37.2	14.1	7.6	29.9	26.8	0	1	0	0	77	50	23	47	0	1
5	389	390	11.7	12.2	31.6	32.2	10.9	8.1	45.1	29.5	2	5	0	0	77	56	20	37	1	1
6	397	364	11.7	11.0	34.9	32.4	9.8	8.3	28.6	32.0	1	1	0	0	63	53	36	46	0	0
7	377	345	10.2	10.0	29.4	27.5	19.0	28.6	24.4	19.4	1	0	0	0	79	85	20	15	0	0
8	499	384	14.8	13.1	47.4	37.2	10.8	9.9	25.4	18.7	0	1	0	0	81	70	17	28	2	1
9	345	355	10.9	10.8	34.5	33.0	9.9	7.0	24.9	38.5	1	1	0	1	88	82	11	15	0	1
10	465	500	14.7	15.7	43.3	45.4	9.9	5.5	18.7	14.2	3	7	1	1	48	49	48	41	0	2
11	410	451	13.3	15.1	37.8	41.5	10.1	9.1	19.8	18.7	9	29	0	0	63	43	26	26	2	2
12	335	352	10.5	11.1	32.0	32.3	9.4	7.4	24.8	29.8	2	3	1	0	73	63	23	34	1	0
13	400	440	12.5	14.1	36.6	41.9	9.4	7.7	15.6	13.8	0	3	1	0	70	65	29	31	0	1
14	340	312	11.3	10.9	32.8	31.1	8.3	6.6	33.4	43.9	1	2	1	0	74	68	25	36	0	0
15	362	384	11.1	11.5	32.9	34.3	10.1	4.9	18.5	26.5	4	1	0	1	60	56	34	41	2	1
16	361	371	12.5	11.5	35.6	32.1	9.9	7.0	26.0	37.9	3	4	1	2	72	76	20	17	4	1
17	347	342	10.6	10.5	32.5	31.4	11.9	9.0	19.8	27.3	2	2	0	0	82	65	16	32	0	1
18	458	417	14.2	13.0	43.4	39.6	11.0	5.5	13.3	12.4	0	2	0	1	61	46	38	48	1	3
19	433	465	13.7	14.1	38.0	37.5	13.3	6.5	20.8	41.2	0	1	0	1	85	62	15	35	0	1
20	380	357	11.1	10.9	33.2	32.8	13.2	5.9	19.2	26.2	0	3	0	0	77	47	23	45	0	3

B: Before A: After

Table 7 Laboratory findings (No. 2)

Case No.	Blood chemistry										Direct Coombs' test	
	GOT(K. U.)		GPT(K. U.)		Al-p(K. A. U.)		BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	13	10	13	10	7.8	6.3	12.5	20.0	0.5	0.5	—	—
2	33	19	35	19	6.7	4.2	10.0	9.0	1.1	0.8	—	—
3	28	34	7	14	5.2	6.2	12.5	16.5	1.0	0.8	—	—
4	11	15	13	18	4.0	3.5	14.5	17.0	0.8	0.9	—	—
5	28	17	25	19	5.2	3.9	11.0	17.0	0.6	0.9	—	—
6	17	9	5	4	6.9	6.4	11.5	12.0	0.7	0.8	—	—
7	46	40	32	31	21.4	19.8	25.5	22.0	0.9	0.9	—	—
8	25	19	31	16	6.6	6.2	12.0	16.0	0.9	0.7	—	—
9	16	31	1	4	23.3	23.5	10.5	16.5	0.7	0.8	—	—
10	19	15	9	9	8.0	7.4	15.0	13.0	1.0	0.9	—	—
11	18	28	15	22	4.9	7.2	10.5	11.0	0.8	0.7	—	—
12	21	21	8	6	4.8	5.9	18.0	20.5	1.1	0.8	—	—
13	16	11	6	4	6.3	5.1	22.5	23.0	1.1	1.0	—	—
14	55	33	29	14	8.3	6.2	20.5	19.0	1.1	0.9	—	—
15	13	21	9	12	5.2	5.3	16.5	17.5	1.0	1.1	—	—
16	137	174	17	42	28.3	37.2	11.0	15.5	0.9	1.0	—	—
17	6	13	2	7	5.6	4.8	16.0	17.0	0.8	0.7	—	—
18	13	16	9	10	8.6	7.4	19.0	17.5	0.8	1.0	—	—
19	17	22	17	31	5.1	5.5	15.5	16.5	0.9	0.8	—	—
20	26	18	28	12	7.7	6.1	21.5	12.5	1.7	1.0	—	—

B: Before A: After

tylation および 2'' 位の水酸基の adenylation による不活化に対して抵抗を示す点に興味を持たれている。実際に臨床分離株に対する感受性を比較したものでは Netilmicin は, GM, Sisomicin, TOB などと同様の強い抗菌力を有し, AMK よりも優れた感受性分布を示している⁶⁾。

われわれの行なった抗菌力試験では *S. aureus*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* に対し AMK および GM と同等かあるいは優れた抗菌性を示し, 特に *Klebsiella* と *P. aeruginosa* に対しては 3 剤中 Netilmicin が最も強い抗菌力を有することが認められた。また, Netilmicin の抗菌力は

10^8 cells/ml の接種菌量でも著明な減弱は認められなかった。

われわれは臨床 13 例の呼吸器感染症と 7 例の尿路感染症に対して Netilmicin を用いたが, 呼吸器感染症の 13 例はいずれも本剤の投与を行なう前に, 他の抗生剤の投与を受けており, 従って本剤の臨床的評価を行なう対象としてはかなりきびしい集団であると考えている。

しかしながら肺炎 7 例中有効 6 例 (86%) で, 呼吸器感染症 13 例中 9 例 (69.2%) に有効以上の成績がえられたことは, 本剤の新薬シンポジウム⁶⁾で肺炎に対する有効率が 82.1%, 肺炎を含む呼吸器感染症に対する有効率が 71.3%であったことと比較して十分納得できる成績で

あると考えている。

一方、尿路感染症の7例はいずれも単純性の尿路感染症で、起炎菌としては *E. coli*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *Serratia* が分離されたが、全例に有効以上の成績がえられた。

これらの症例の中には基礎疾患として肝癌、脳血管障害を持ち、宿主側の条件としてかなり悪いものが含まれていたことを考えると本剤の効果は十分評価してよいものと考えられる。

副作用として20例中2例(症例10, 11)に好酸球増多をみた1例(症例11)は途中で本剤の投与を中止したが、他の1例(症例10)は十分の治療効果をあげるまで治療を行なうことができた。好酸球増多は本剤の投与中止後1週間で正常値にもどり、その後異常を認めなかった。

その他一般状態、臨床検査値およびオージオグラムの上で異常を認めなかった。

以上を通じてのわれわれの印象は、Netilmicinの臨床効果に対しては副作用の少ない点と広い抗菌スペクトルを持っていることを併せて考えて十分期待が持てるもの

と考えられた。

文 献

- 1) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法(1968年制定, 1974年改訂): *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 2) HABWE, V. & S. SHADOMY: In vitro susceptibility studies with netilmicin; Comparison of a 10 μ g netilmicin disk with a standardized 10 μ g gentamicin disk. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13: 1046~1048, 1978
- 3) BOWMAN, R. L.: Comparison of the nephrotoxicity of netilmicin and gentamicin in rats. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12: 474~478, 1977
- 4) LUFT, F. C.: Netilmicin: A review of toxicity in laboratory animals. *J. Int. Med. Res.* 6: 286~299, 1978
- 5) IGARASHI, M.: Comparative toxicity of netilmicin and gentamicin in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J. Infect.* 137: 467~480, 1978
- 6) 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

KAORU OYAMA, KUNINORI SUZUKI, MICHIKO KANAKI and RYUSAKU SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

Laboratory and clinical investigations were carried out on netilmicin, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic, and following results were obtained:

1. Netilmicin exhibited a wide-spectrum growth inhibitory action against gram-positive cocci and gram-negative bacilli, and its antibacterial activity was stronger than that of AMK and GM against *Klebsiella* and *P. aeruginosa*.

2. Netilmicin was injected intramuscularly in doses of 150 mg or 200 mg per day for respiratory tract infection and urinary tract infection. The responses were good in 9 (69.2%) out of 13 patients with respiratory tract infections and excellent in 1 and good in 6 out of 7 patients with urinary tract infections.

3. As a side effect, eosinophilia was observed in 2 patients a week after the start of Netilmicin administration.