

## Netilmicin に関する基礎的、臨床的研究

大久保 滉・岡本 緩子・右馬 文彦・上田 良弘  
前原 敬悟・牧野 純子  
関西医科大学第1内科

新しく米国で開発されたアミノ糖系的一种である Netilmicin について基礎的、臨床的研究を行った。その結果、臨床分離の細菌感受性については、*S. aureus* には Gentamicin (GM) とよく似た MIC を示し Tobramycin (TOB) や Amikacin (AMK) より優れていた。*P. mirabilis* および *Klebsiella* では TOB や GM に似ており、*P. aeruginosa* では菌量が少ないときには AMK とほぼ同等であるが、多い場合には検討薬剤中もっとも劣り、*Serratia* には TOB と同等であったが、*E. coli* に対しては Netilmicin が最も強い抗菌力を示した。

健康成人4名に Netilmicin 75 mg 1回筋注時の血中濃度のピークは1時間目にあり、平均 6.8 µg/ml で、尿中回収率は50.4%であった。

ラットにおける臓器内濃度は、他のアミノ糖系同様、腎にもっとも高く、肝には低濃度であった。

臨床的に気道感染症5例、尿路感染症8例、付属器炎に併発した限局性腹膜炎の計14例に本剤を1日150~200 mg 筋注して、その効果を検討した結果、*Serratia*、*E. coli* および *Proteus* 属による感染症および病原体不明の1例の計10例に有効であった。なお投与前肝障害のあった例に本剤1日150 mg 5日間の投与で汎血球減少をきたした1例(中止後1週間で回復)があるが、他の症例には認めるべき副作用はなかった。

以上の成績から、本剤はグラム陰性桿菌とくに *E. coli*、*Serratia*、*Proteus* による感染症に有用なものと考えられた。

### 序 文

新しく米国シエリング社で開発されたアミノ糖系抗生剤である Netilmicin は、Sisomicin の構造を少しかえた半合成品であるが、従来のアミノ糖系におとらぬ抗菌力をもち、毒性も Amikacin と同等あるいはやや少ないとされ、その臨床効果が期待されるものである。

今回、私共はこの薬剤につき、基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

### 材料と方法

#### I. 感受性検査

臨床より分離したグラム陽性菌およびグラム陰性菌について、Netilmicin に対する MIC を測定し、従来のアミノ糖系のそれと比較検討した。比較薬剤としては Gentamicin (GM)、Tobramycin (TOB) および Amikacin (AMK) を用いた。MIC の測定は化学療法学会標準法<sup>1)</sup>(寒天平板希釈法)によった。

#### II. 体内分布

##### a) ヒト

健康成人4名に Netilmicin を 75 mg 1回筋注し、

経時的に採血して、血漿を分離し、Netilmicin の濃度を測定した。また同時に2時間毎に採尿し、尿中排泄量をもしらべた。

##### b) ラット

Wistar 系の雄ラットに Netilmicin 40 mg/kg を筋注し、逐時的に瀉血死させて各臓器エマルジョンを作製して(3匹を1群とする) Netilmicin の濃度を測定した。これら体内分布の測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 を用いる帯培養法<sup>2)</sup>により、標準曲線は、Heart Infusion Agar を培地とし、血中濃度測定にはコンセラ血清で、尿中排泄およびラット臓器内濃度測定には pH 7.2 の磷酸緩衝液で希釈したもので作成した。

#### III. 臨床的検討

肺炎(胃腸の肺転移に合併した)1例、慢性気管支炎の急性増悪4例(いずれも気管支喘息および肺気腫を基盤にもつ)、Balloon catheter 使用中の UTI 3例、腎盂腎炎4例、膀胱炎1例および子宮付属器炎よりの腹膜炎の計14例に1回75~100 mg の Netilmicin を1日2回、5~11日間使用し、臨床効果とともに副作用について

ても検討した。

成 績

I. 感受性検査

*S. aureus* 16株の Netilmicin に対する MIC は、うち14株が 0.1~0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあり他は 3.12  $\mu\text{g/ml}$  と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に1株ずつあるのみで、比較薬剤のうちでは GM とよく似た分布を示す (Fig. 1)。

それぞれの株の MIC 相関図をみると Netilmicin は TOB や AMK より優っているのがみられる (Fig. 2)。

*E. coli* 48株の Netilmicin に対する MIC はすべての株が 0.2~3.12  $\mu\text{g/ml}$  にあり、他の比較アミノ糖系中、もっともすぐれている (Fig. 3)。菌液を100倍希釈 ( $10^8/\text{ml}$ ) すると MIC 分布の幅がちぢまり 0.2~0.78  $\mu\text{g/ml}$  にすべての株が集まり、ついで GM, AMK, TOB の順となる (Fig. 4)。

これらの相関図を Fig. 5, 6 に示した。

*Klebsiella* 18株に対する Netilmicin の MIC は1株が 0.1  $\mu\text{g/ml}$  を示す以外、大多数 (16株) が 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり、残り1株が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で、GM および TOB の MIC 分布と似ている (Fig. 7)。菌液を100倍希釈 ( $10^6/\text{ml}$ ) すると MIC のピークが 0.39  $\mu\text{g/ml}$  (10株) となって、原液でそれ以上にあったものが左に寄る。この傾向は TOB に似る (Fig. 8)。

これらの相関図を Fig. 9, Fig. 10 に示してある。

*Proteus mirabilis* 18株に対する Netilmicin の MIC は 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり、GM, Netilmicin, TOB ついで AMK の順となっている (Fig. 11)。菌液を100倍希釈 ( $10^8/\text{ml}$ ) にすると1株が 25  $\mu\text{g/ml}$  で、他は 1.56~3.12  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示す。他の比較薬剤でも菌液希釈により MIC が左によるが、Netilmicin では MIC のピークがもっとも鋭くなっている (Fig. 12)。

これらの相関関係を Fig. 13, 14 に示した。

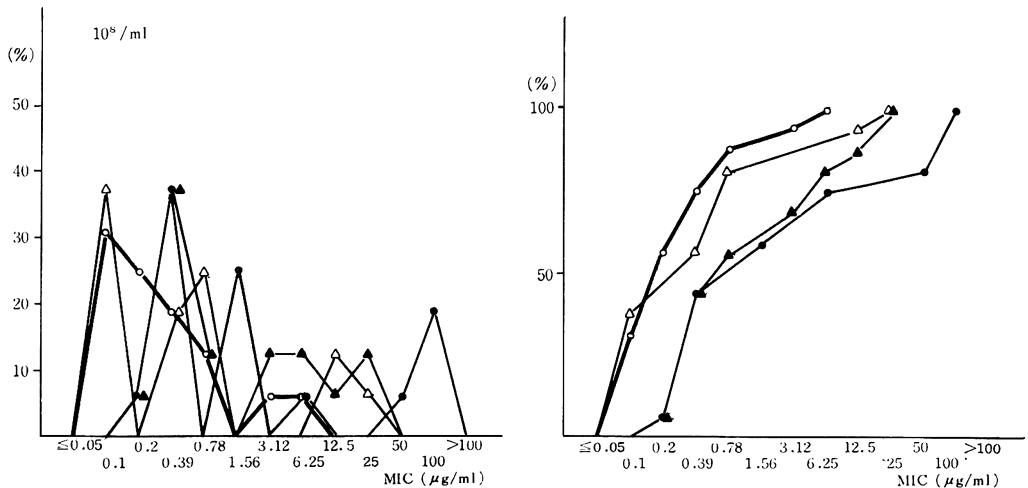
*Pseudomonas aeruginosa* 46株に対する MIC は 1.56~50  $\mu\text{g/ml}$  の間に幅広く分布し、感受性は TOB がもっともよく、GM, AMK ついで Netilmicin の順となっている (Fig. 15)。菌液を100倍希釈 ( $10^6/\text{ml}$ ) すると Netilmicin は AMK とほぼ同等となる (Fig. 16)。

相関図を Fig. 17, 18 に示してあるが、GM, AMK に似た態度がみられる。

*Serratia* 30株に対する Netilmicin の MIC は、うち25株が 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の間にあり、TOB や AMK に似る。*Serratia* には GM がもっともすぐれている (Fig. 19)。菌液を100倍希釈 ( $10^6/\text{ml}$ ) すると、どの薬剤も MIC が左による傾向があるが、相互の関係にはあまり変りがない (Fig. 20)。

相関図を Fig. 21, Fig. 22 に示してある。

Fig. 1 Sensitivity distribution *S. aureus* 16 strains



Drug	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL		5	4	3	2		1	1					
TOB			1	6		4		1			1	3	
GM		6		3	4				2	1			
AMK			1	6	2		2	2	1	2			

NTL = Netilmicin

Netilmicin ○—○  
 TOB ●—●  
 GM △—△  
 AMK ▲—▲

Fig. 2 Sensitivity correlogram *S. aureus* 15 strains

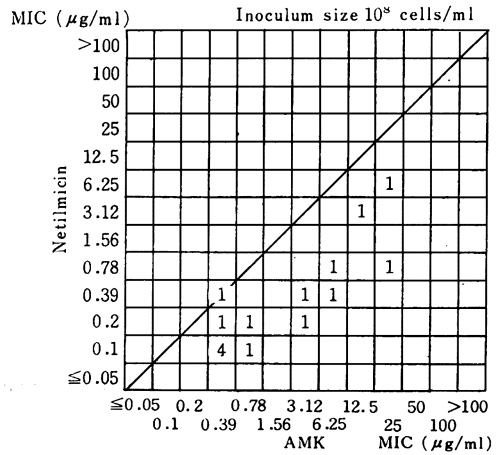
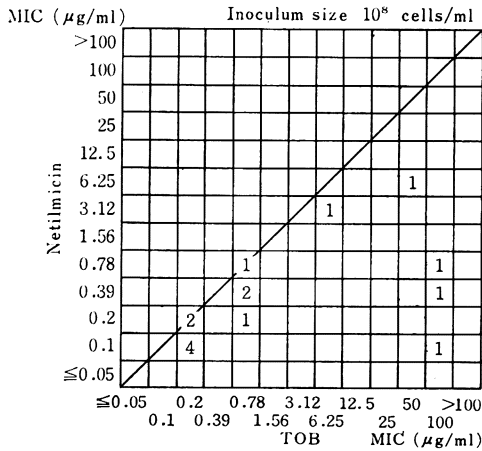
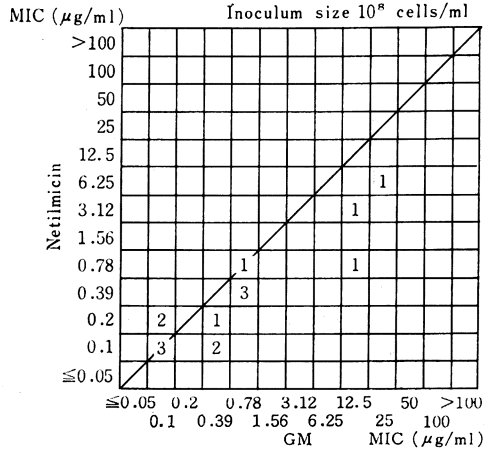
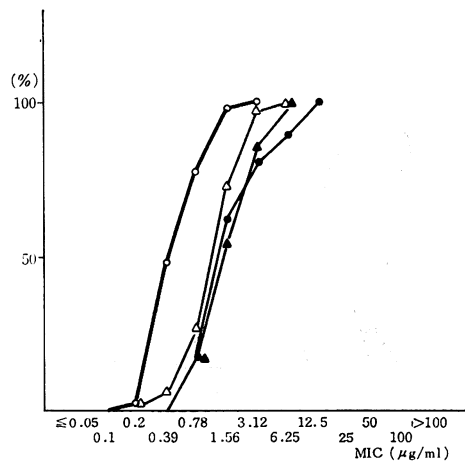
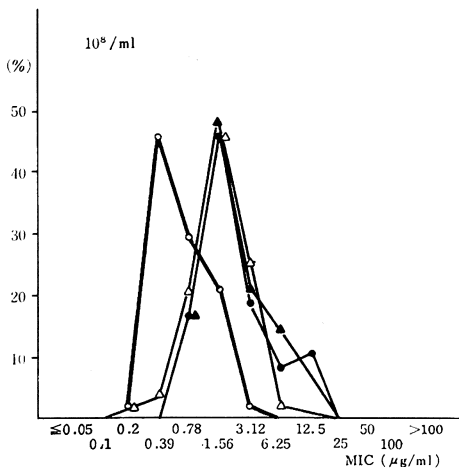


Fig. 3 Sensitivity distribution *E. coli* 48 strains



Drug	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL			1	22	14	10	1						
TOB					8	22	9	4	5				
GM			1	2	10	22	12	1					
AMK					8	23	10	7					

Netilmicin ○  
 TOB ●  
 GM △  
 AMK ▲

NTL = Netilmicin

Fig.4 Sensitivity distribution *E. coli* 48 strains

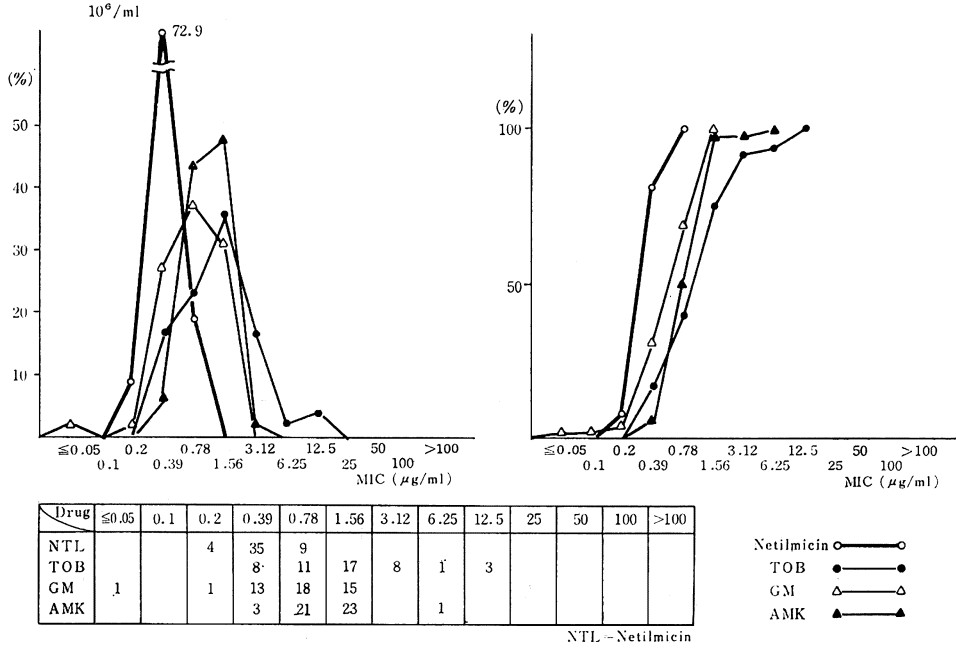


Fig.5 Sensitivity correlogram *E. coli* 48 strains

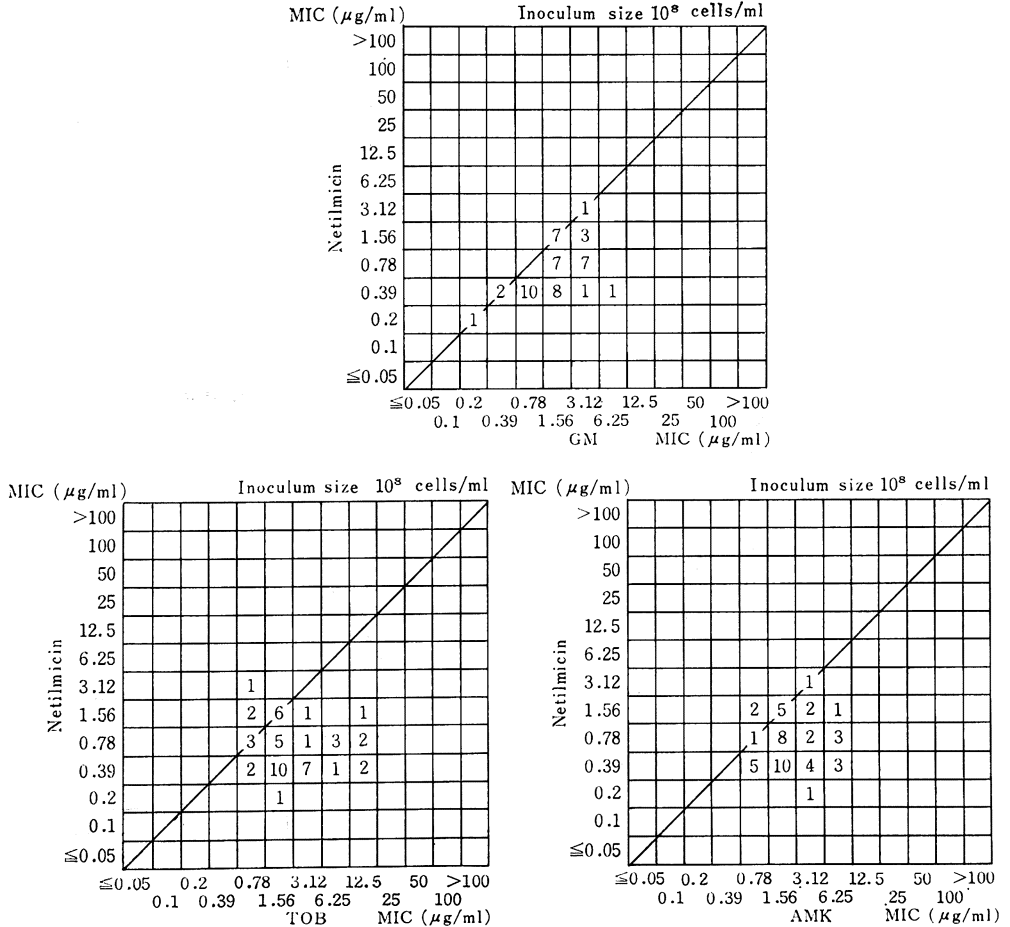


Fig. 6 Sensitivity correlogram *E. coli* 48 strains

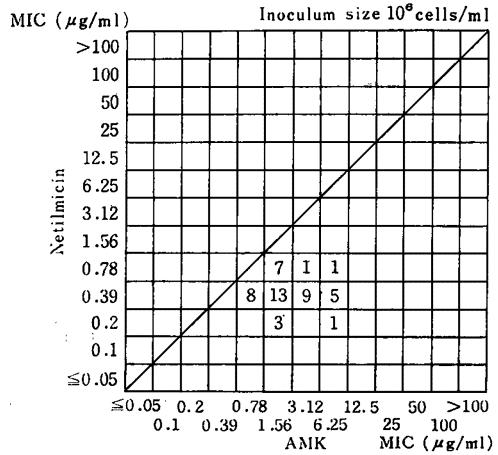
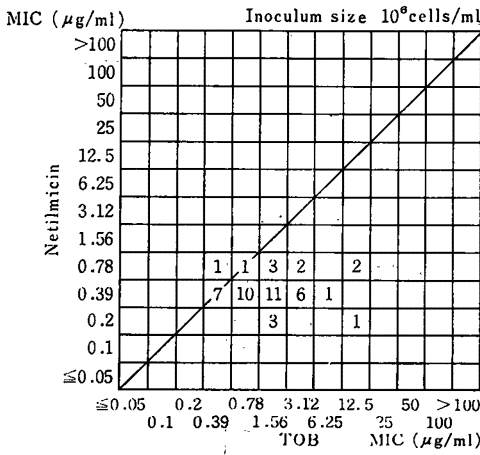
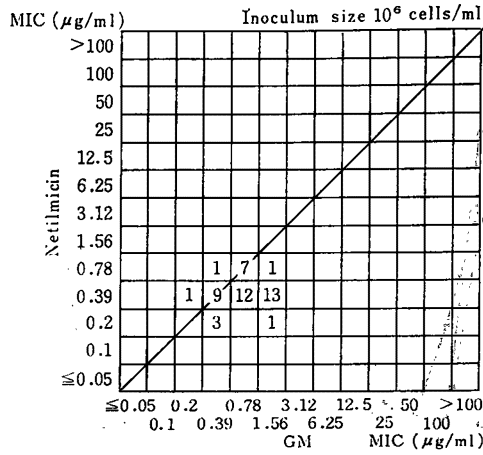
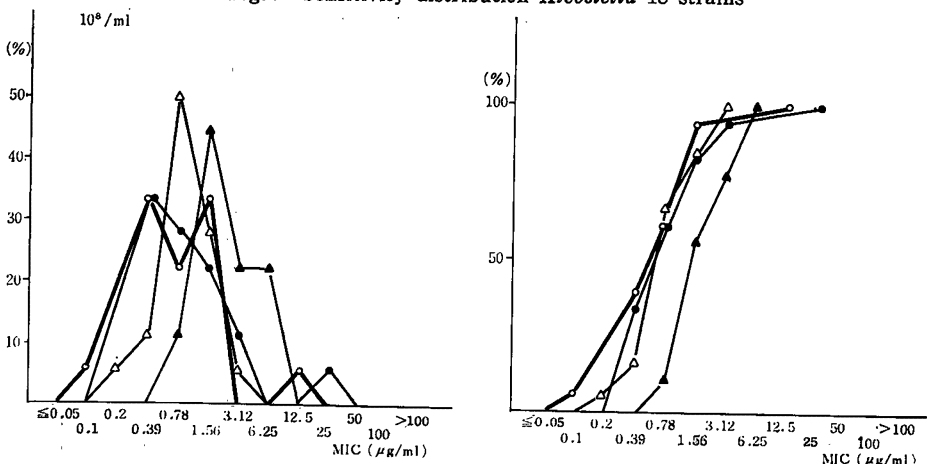


Fig. 7 Sensitivity distribution *Klebsiella* 18 strains

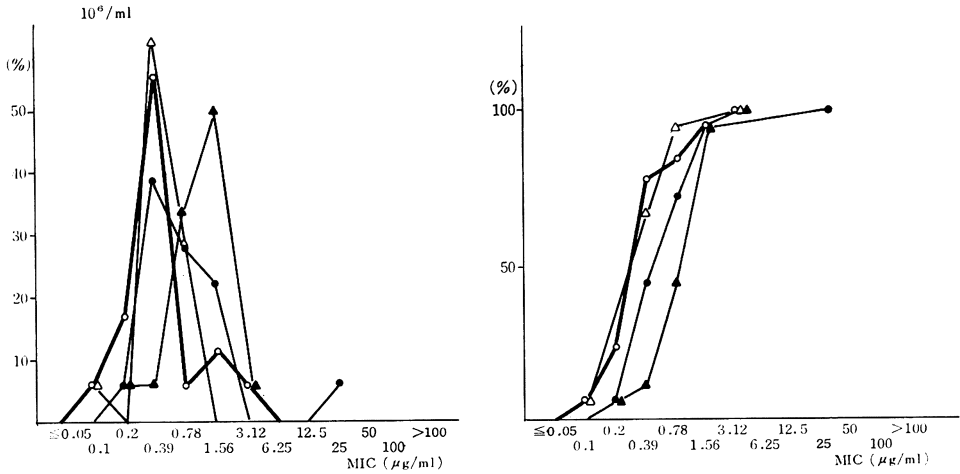


Drug	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL		1		6	4	6			1				
TOB				6	5	4	2			1			
GM			1	2	9	5	1						
AMK					2	8	4	4					

NTL - Netilmicin

- Netilmicin ○—○
- TOB ●—●
- GM △—△
- AMK ▲—▲

Fig. 8 Sensitivity distribution *Klebsiella* 18 strains



Drug	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL		1	3	10	1	2	1						
TOB			1	7	5	4				1			
GM		1	11	5	1	1							
AMK			1	1	6	9	1						

NTL=Netilmicin

- Netilmicin ○—○
- TOB ●—●
- GM △—△
- AMK ▲—▲

Fig. 9 Sensitivity correlogram *Klebsiella* 18 strains

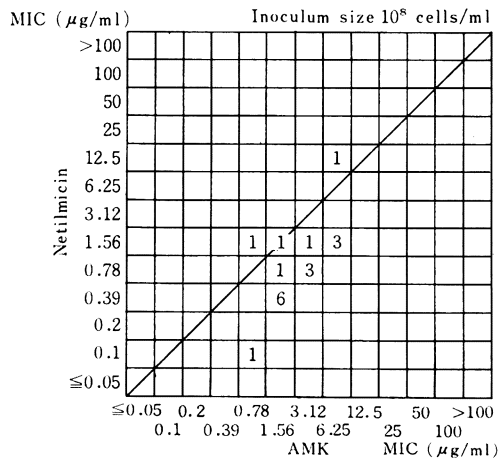
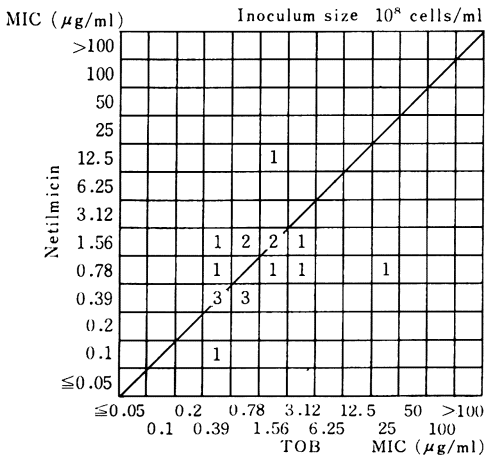
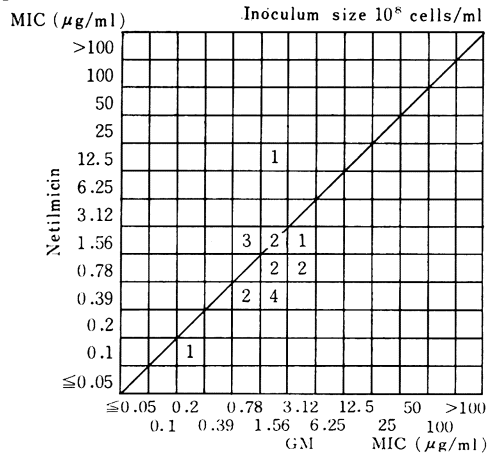


Fig. 10 Sensitivity correlogram *Klebsiella* 18 strains

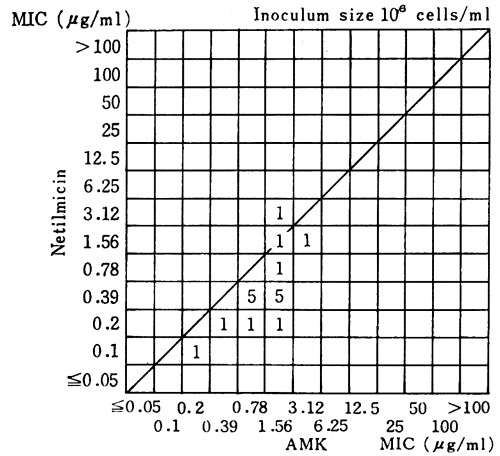
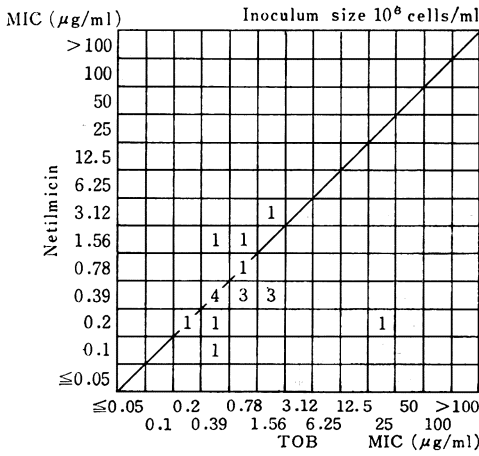
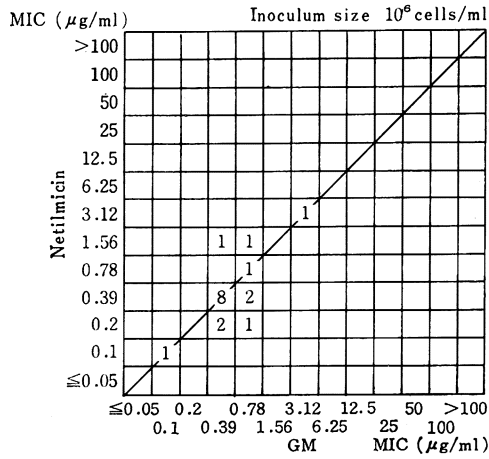
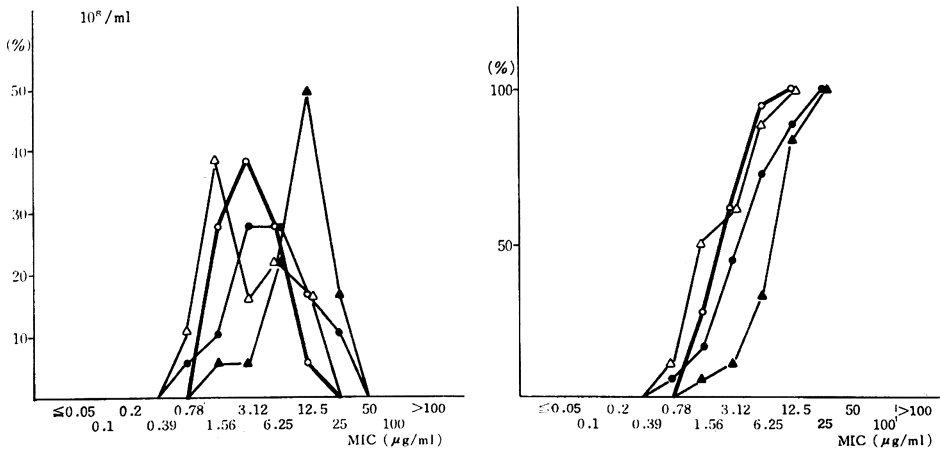


Fig. 11 Sensitivity distribution *Proteus mirabilis* 18 strains



Drug	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL						5	7	5	1				
TOB					1	2	5	5	3	2			
GM					2	7	3	4	2				
AMK					1	1	1	4	9	3			

NTL = Netilmicin

- Netilmicin ○—○
- TOB ●—●
- GM △—△
- AMK ▲—▲

Fig. 12 Sensitivity distribution *Proteus mirabilis* 18 strains

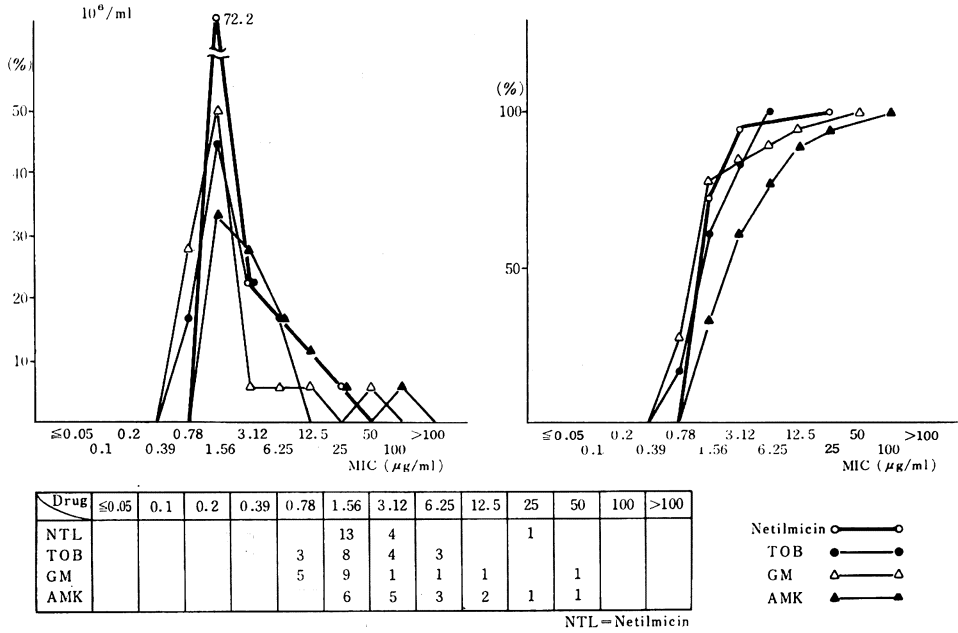


Fig. 13 Sensitivity correlogram *P. mirabilis* 18 strains

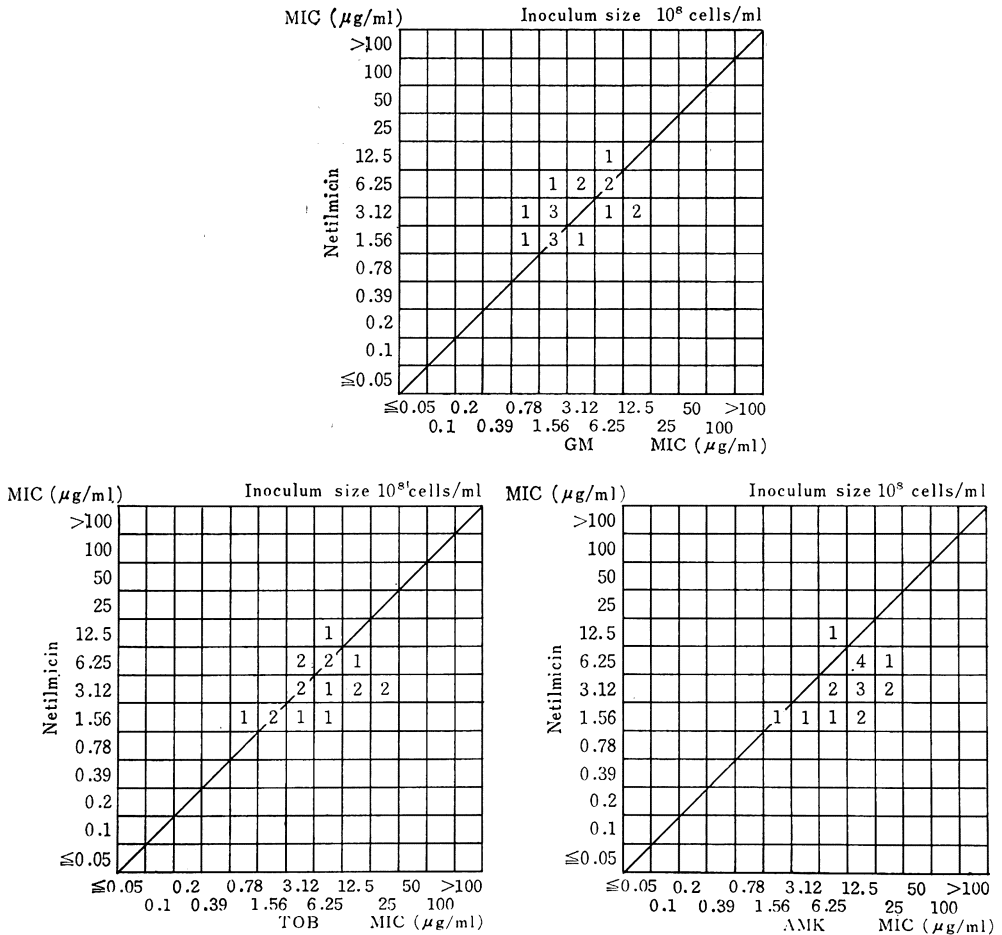




Fig. 14 Sensitivity correlogram *P. mirabilis* 18 strains

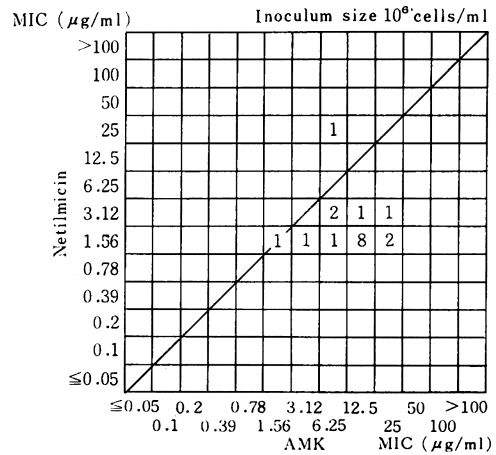
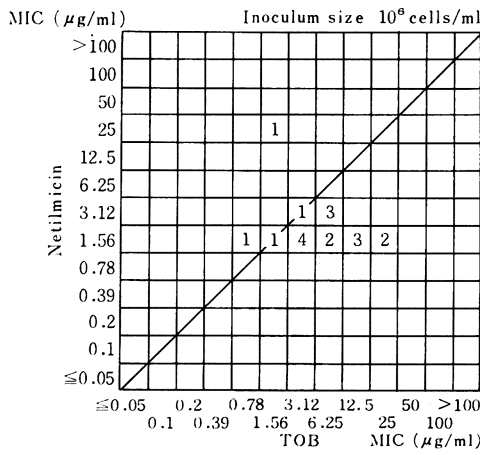
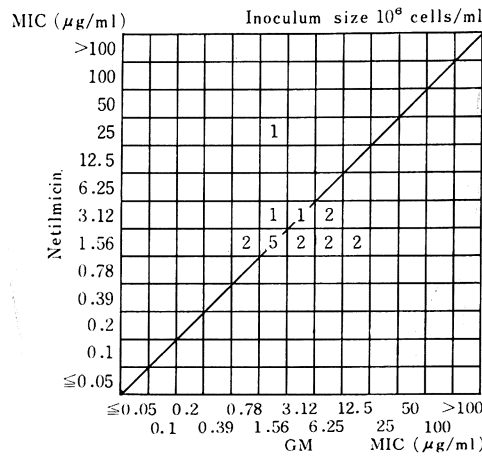
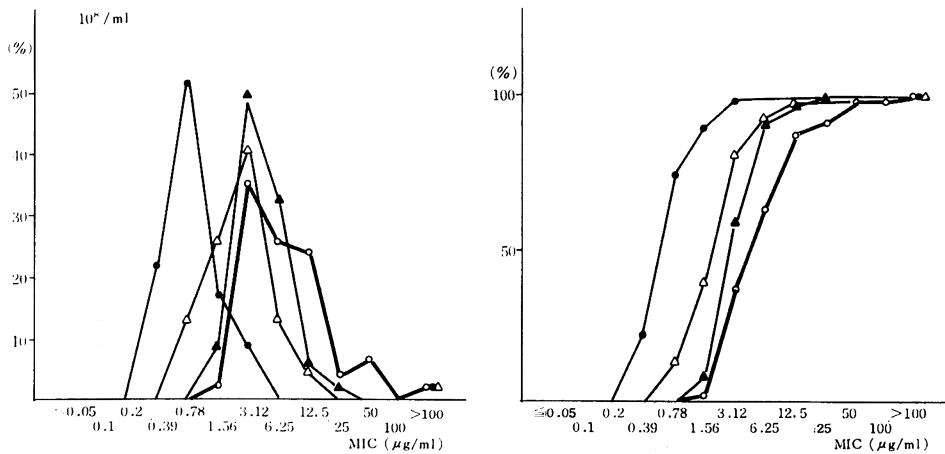


Fig. 15 Sensitivity distribution *Pseudomonas* 46 strains

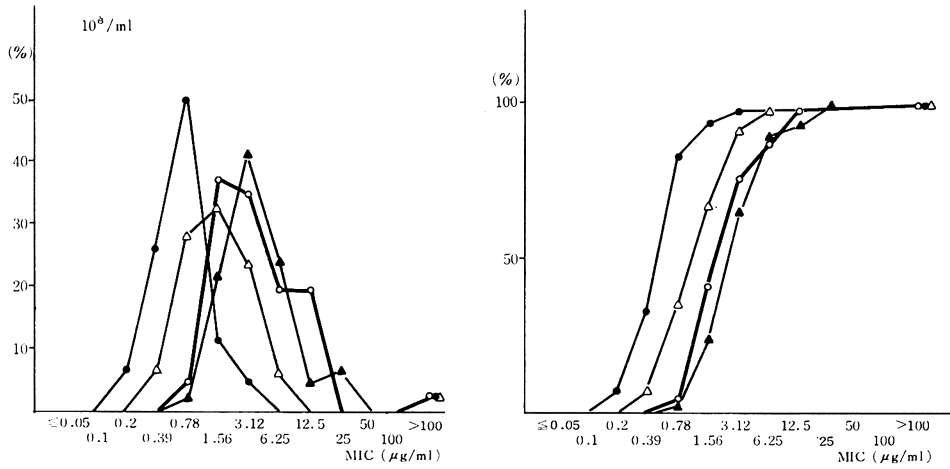


Drug	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL						1	16	12	11	2	3		1
TOB				10	24	7	4						1
GM					6	12	19	6	2				1
AMK					4	4	23	15	3	1			

Netilmicin ○—○  
 TOB ●—●  
 GM △—△  
 AMK ▲—▲

NTL = Netilmicin

Fig. 16 Sensitivity distribution *Pseudomonas* 46 strains



Drug	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL					2	17	16	5	5				1
TOB			3	12	23	5	2						1
GM				3	13	15	11	3					1
AMK					1	10	19	11	2	3			

Netilmicin ○—○  
 TOB ●—●  
 GM △—△  
 AMK ▲—▲

NTL—Netilmicin

Fig. 17 Sensitivity correlogram *Pseudomonas* 46 strains

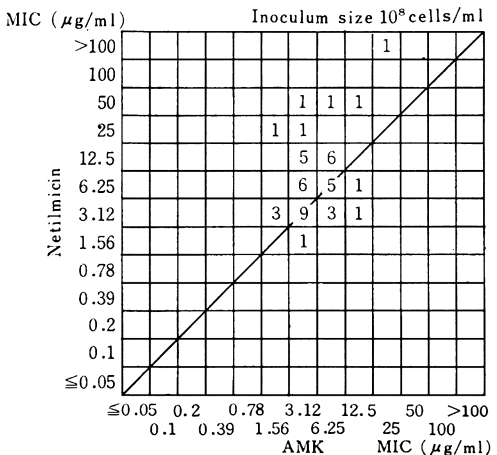
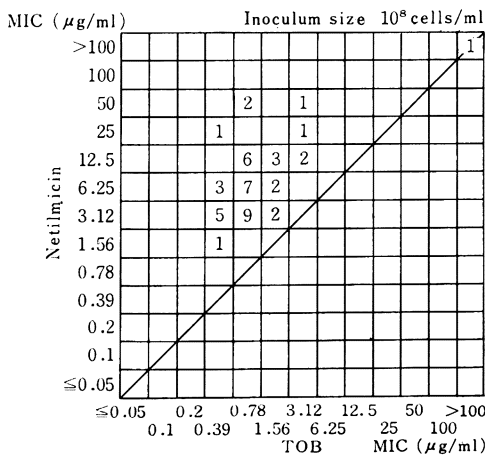
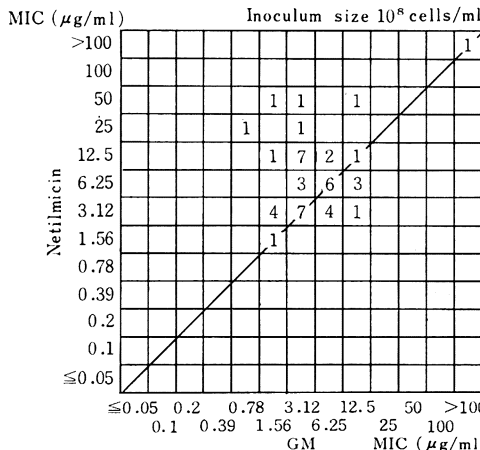
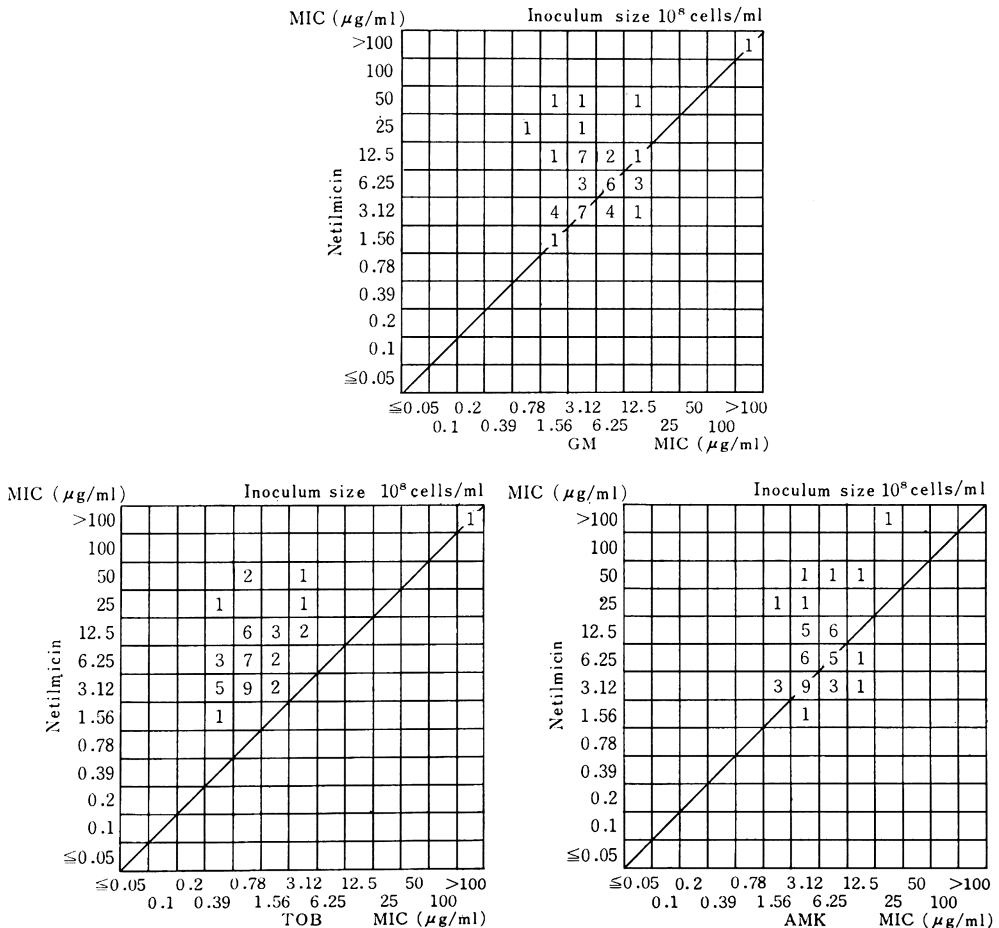


Fig. 18 Sensitivity correlogram *Pseudomonas* 46 strains

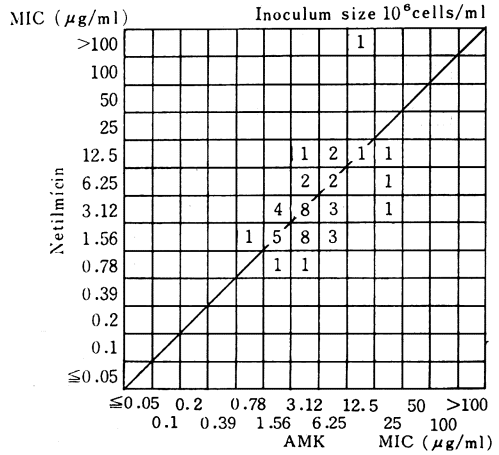
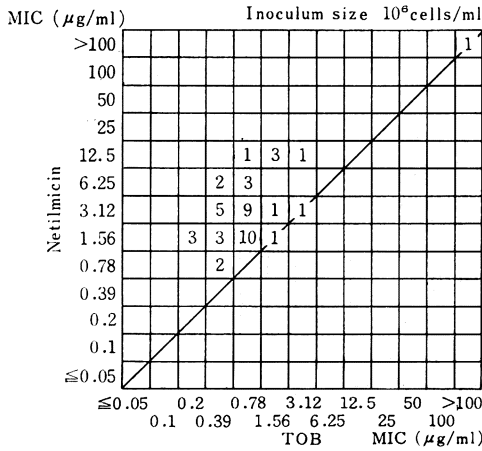
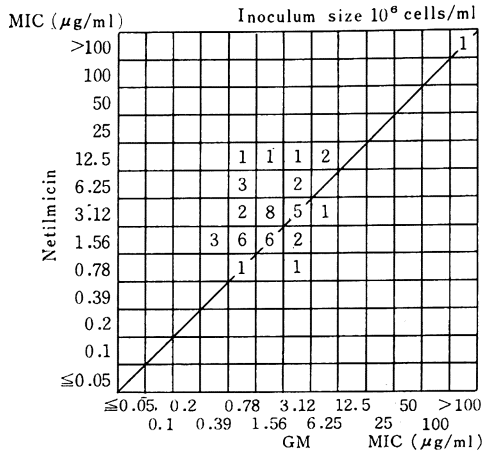
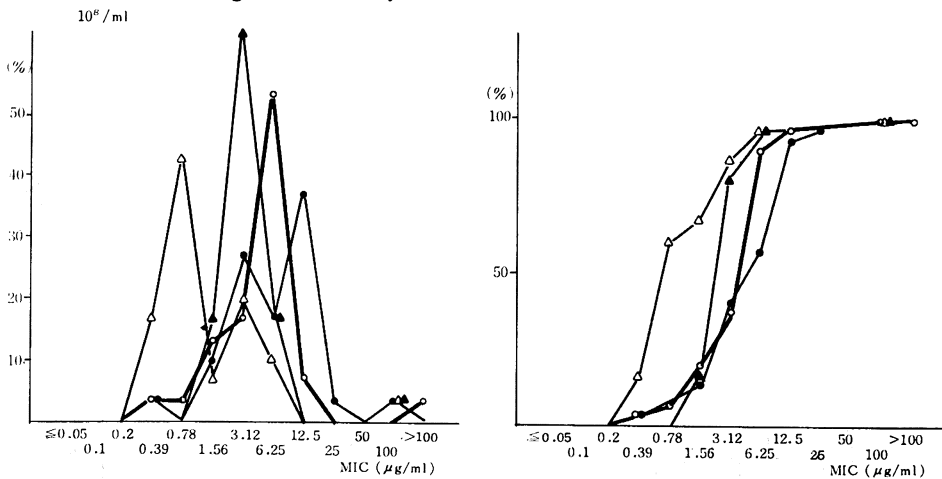


Fig. 19 Sensitivity distribution *Serratia* 30 strains



Drug	$\le 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL				1	1	4	5	16	2				1
TOB				1	1	3	8	5	11	1		1	
GM				5	13	2	6	3				1	
AMK						5	19	5				1	

Netilmicin ○—○  
 TOB ●—●  
 GM △—△  
 AMK ▲—▲

NTL - Netilmicin

Fig. 20 Sensitivity distribution *Serratia* 30 strains

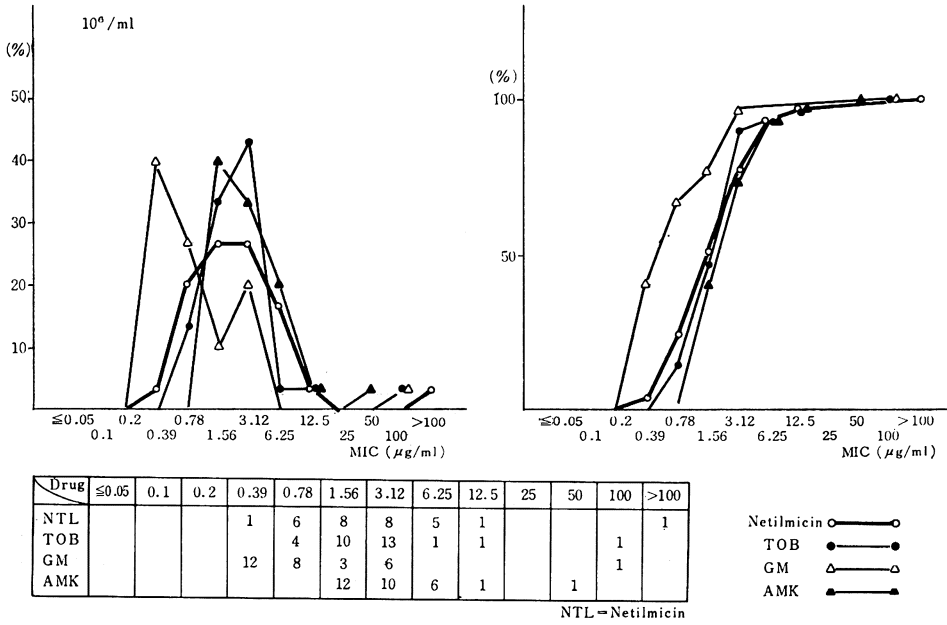


Fig. 21 Sensitivity correlogram *Serratia* 30 strains

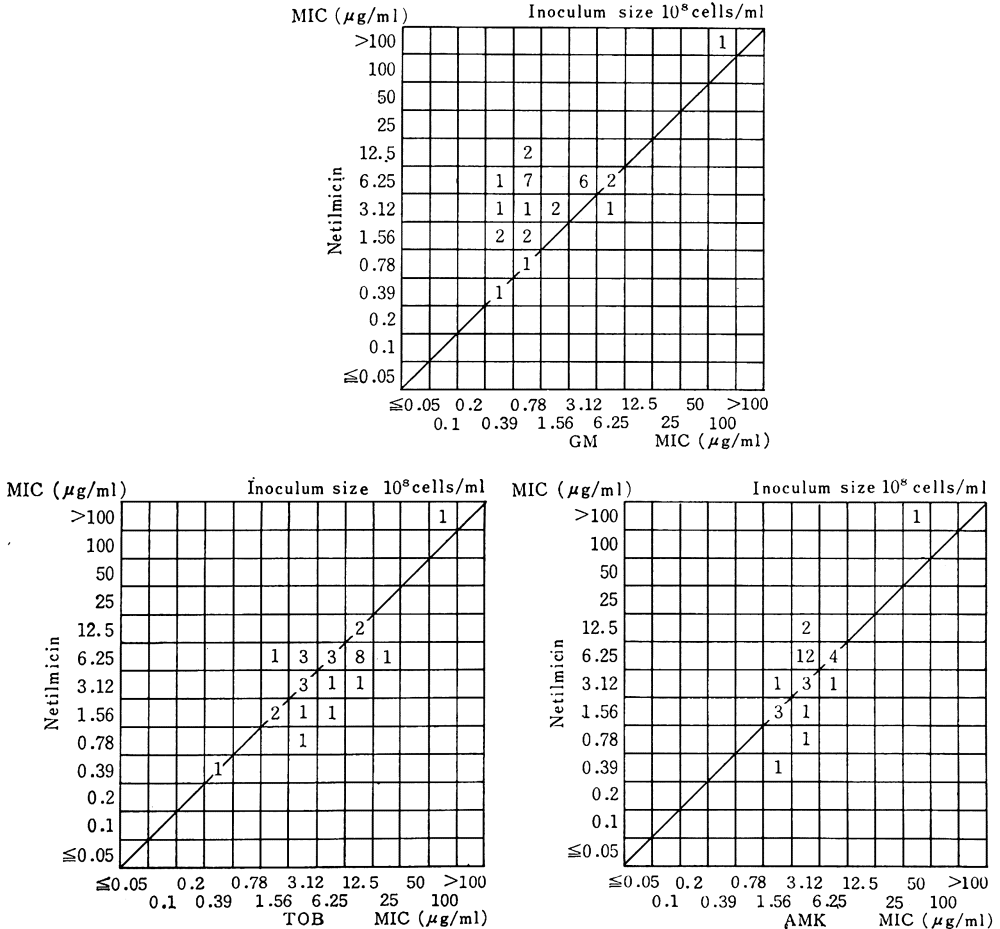


Fig. 22 Sensitivity correlogram *Serratia* 30 strains

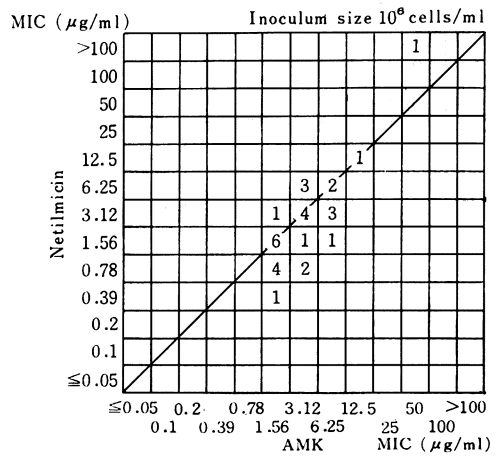
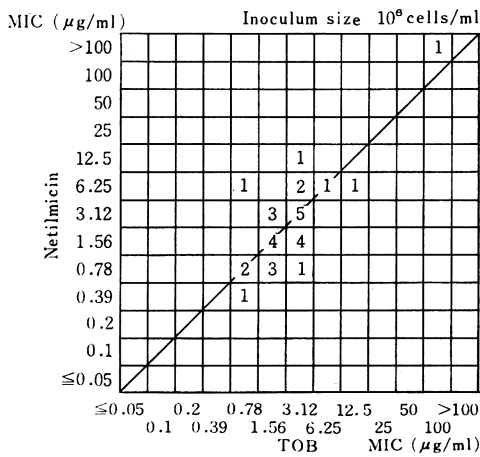
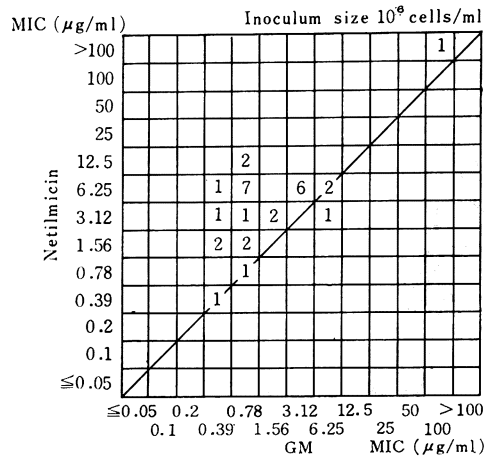


Table 1 Blood levels & urinary excretion of Netilmicin

	1/2	1	2	4	6	0-2	2-4	4-6	Total
K. M.	6.4	6.3	4.0	1.4	0.5	22.7	8.0	9.3	40.0
Y. U.	5.5	6.3	4.5	1.5	0.5	32.0	10.7	5.3	48.0
K. U.	5.3	5.3	3.5	2.9	1.9	18.7	6.7	6.7	32.1
U. O.	5.9	8.1	4.7	1.2	0.9	41.3	26.7	13.3	81.3
Average	5.8	6.8	4.2	1.8	0.9	28.7	13.0	8.7	50.4

(µg/ml)  
Serum standard curve

(%)  
Buffer standard curve

II. 体内分布

a) ヒトにおける成績:

血中濃度のピークは1時間後にあり、平均 6.8 µg/ml を示し、6時間目においても 0.9 µg/ml と測定範囲内にあった (Table 1, Fig. 23)。なお尿中回収率は6時間までで平均 50.4%であった。

b) ラットにおける成績

i) 回収実験

ラットに投与実験を行うに先立ち、瀉血死させたラットの各臓器 エマルジョンに既知量の Netilmicin (終末濃度 4 µg/ml および 40 µg/ml) を加えて 4°C で over night し、Netilmicin の回収率を測定した。理論濃度

4  $\mu\text{g/ml}$  でも 40  $\mu\text{g/ml}$  でも腎および脳では50~60%, 肝での回収率は22~34%である。ただし高濃度の方が低濃度より回収率は大であった (Table 2)。

ii) 臓器内濃度

実測値 (free 値) は Table 3 および Fig. 24 に示したが、腎にもっとも高く、肺、脾、筋肉、肝の順で、腎には6時間目にも高濃度である。

これらの傾向は他のアミノ糖系と同傾向にある。前述の回収率で補正した値 (total 値) を Table 4, Fig. 25 に示した。

Fig. 23

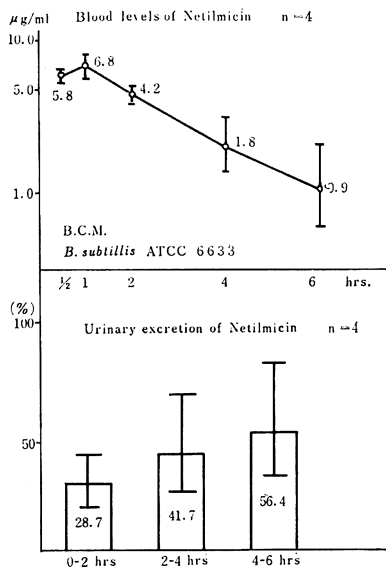


Fig. 24

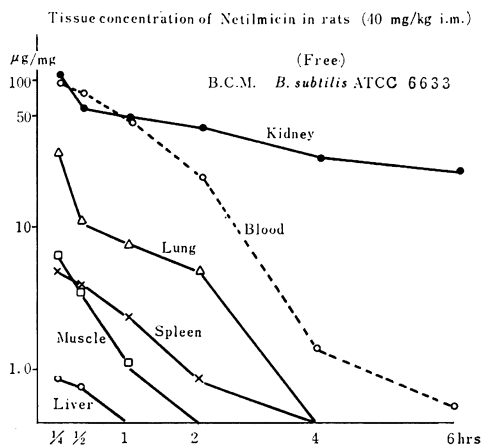


Fig. 25

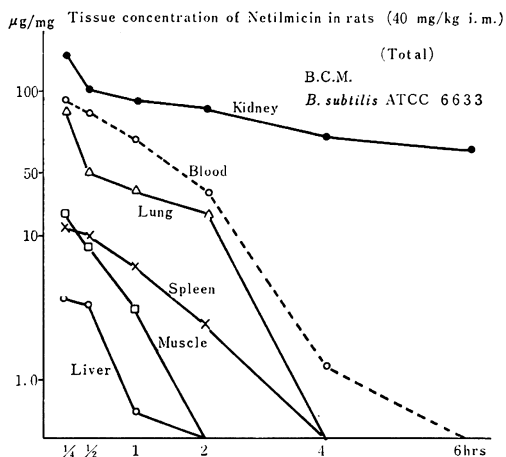


Table 2 Recovery rate of Netilmicin from tissue emulsions (in vitro)

Theoretical value	4 $\mu\text{g/ml}$		40 $\mu\text{g/ml}$	
	$\mu\text{g/g}\cdot\text{ml}$	%	$\mu\text{g/g}\cdot\text{ml}$	%
Liver	0.89	22.3	13.4	33.5
Spleen	1.33	33.3	16.9	42.3
Kidney	2.19	54.8	22.8	57.0
Lung	1.20	30.0	14.9	37.3
Muscle	1.35	33.8	19.9	49.8
Brain	1.96	49.0	22.5	56.3
Blood	3.95	98.8	40.8	102.0

Table 3 Tissue concentration of Netilmicin in rats (40 mg/kg i.m.), Free ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )

Time Tissue	1/4	1/2	1	2	4	6	hrs.
Liver	0.8	0.7	trace	0	0	0	
Spleen	4.2	3.5	2.1	0.8	0	0	
Kidney	90.0	54.8	45.2	40.0	25.3	21.8	
Lung	28.0	9.7	6.9	4.5	0.3	0	
Muscle	5.4	3.1	1.0	0	0	0	
Brain	0	0	0	0	0	0	
Blood	84.7	66.3	45.3	19.2	1.3	0.5	

Table 5 Clinical Trial of

No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying Disease)	Isolated bacteria	Daily Dose (mg)
1	M. M.	63 ♂	Pneumonia (Metastasis of gastric cancer)	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	75 × 2
2	K. U.	64 ♀	Chronic bronchitis (Pulmonary fibrosis)	<i>P. aeruginosa</i> → <i>K. pneumoniae</i>	75 × 2
3	K. S.	69 ♂	Chronic bronchitis (Bronch. asthma, Emphysema)	<i>Serratia</i>	50 × 1
4	K. S.	69 ♂	Chronic bronchitis (Bronch. asthma, Emphysema)	<i>Serratia</i>	75 × 1
5	T. M.	75 ♂	Chronic bronchitis (Bronch. asthma, Emphysema)	Normal Flora → Normal Flora	75 × 2
6	M. O.	51 ♀	Pyelocystitis	<i>E. coli</i>	100 × 2
7	Y. M.	63 ♀	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	100 × 2
8	T. Y.	71 ♀	Pyelonephritis (Diabetes mellitus)	<i>E. coli</i> → <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>3</sup> /ml	100 × 2
9	M. O.	78 ♀	Pyelonephritis (Diabetes mellitus)	<i>E. coli</i>	75 × 2
10	K. M.	77 ♀	U. T. I. (Encephalomalacia-Baloon catheter)	<i>P. aeruginosa</i>	100 × 2
11	S. M.	36 ♀	U. T. I. (Encephalomalacia-Baloon catheter)	<i>P. mirabilis</i> → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. morgani</i> 10 <sup>3</sup> /ml	75 × 2
12	H. T.	64 ♀	U. T. I. (Encephalomalacia-Baloon catheter)	<i>E. coli</i> → <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>2</sup> /ml	75 × 2
13	M. T.	63 ♀	Cystitis chr.	<i>E. coli</i>	75 × 2
14	Y. S.	54 ♀	Salpingitis, Peritonitis	?	75 × 2

Tabel 4 Tissue concentration of Netilmicin in rats (40 mg/kg i. m.), Total ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )

Time Tissue	1/4	1/2	1	2	4	6	hrs.
Liver	3.6	3.3	0.5	0	0	0	
Spleen	11.2	9.6	6.0	2.5	0	0	
Kidney	160.0	99.0	80.0	72.0	46.0	39.0	
Lung	72.0	27.5	20.0	13.5	trace	0	
Muscle	13.2	8.5	3.1	0	0	0	
Brain	0	0	0	0	0	0	
Blood	84.0	67.0	45.0	19.0	1.3	0.5	

## Netilmicin (i. m.)

Days	Effects		Side Effects
	Clin.	Bact.	
6	?	?	—
7	—	alternated	—
10	+	+	—
10	+	+	—
7	±	?	—
5	+	+	—
5	+	+	—
10	+	alternated	—
6	+	+	—
5	—	—	—
5	+	alternated	WBC } RBC } ↓ PL }
5	—	alternated	—
5	+	+	—
11	+	?	—

## Ⅲ. 臨床使用成績

気道感染症 5 例, 尿路感染症 8 例, 付属器炎 1 例の計 14 例に Netilmicin を使用し, 臨床的には, うち 9 例が有効であった。以下, それぞれの例について略述する。Table 5 はその一覽である。

症例 1. M. M. 肺炎 (胃癌術後の全身転移) 63 才 ♂  
昭和 49 年胃癌で手術を受けている。昭和 54 年 3 月末, 全身リンパ節腫瘍および脳膜炎で入院精査中, 両側性肺炎をきたし, 呼吸困難となり, 喀痰中より *Klebsiella pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* を検出, Netilmicin を 1 日 150 mg, 2 回に分筋注し, 一時やや下熱するかに見えたが, 肺部湿性ラ音は消失せぬまま 6 日目に死亡, 剖検でも肺炎像が認められた。

症例 2. K. U. 慢性気管支炎 63 才 ♂  
約 10 年前より肺線維症の診断を受け, 以後, 慢性気管支炎の急性増悪をくり返していたが, 最近, 下部気道感染を頻回に來たすようになり, 今回, 喀痰中より *Pseudomonas aeruginosa* が続いて検出されるようになった。

Netilmicin 1 日 150 mg を 2 回に分筋注したが, 肺部湿性ラ音およびチアノーゼなどの臨床症状は不変であった。また *Pseudomonas* は消失し, *Klebsiella pneumoniae* に菌交代した。

症例 3. K. S. 慢性気管支炎 69 才 ♂  
肺気腫および気管支喘息で入, 退院をくり返している患者で, 今回 *Haemophilus* が出現し, Amoxycillin (AMPC) で *Haemophilus* は消失したが, *Serratia marcescens* に交代した。Netilmicin 1 日 50 mg を 10 日間使用により, 菌は(卅)より(土)となり, 咳嗽, 喀痰および呼吸困難が著明に改善した。

症例 4. K. S. 慢性気管支炎 69 才 ♂  
症例 3 と同一例で 3 ヶ月後, 喀痰中の *Serratia marcescens* が再度出現, 自, 他覚的に著明な変化は認めら



れなかったが Netilmicin 1日 75 mg を10日間使用、菌の消失をみとめた。

なお本例は、更に4ヶ月後、やはり *Serratia* が増加、症状増悪で本剤を投与、軽快した。

#### 症例 5. T.M.慢性気管支炎 75才 ♂

肺気腫および気管支喘息で入院中の患者で、咳嗽、喀痰および呼吸困難が長くつづき CRP も(+2)を持続していたので、本剤 75 mg を1日2回筋注を7日間継続したところ、CRP は(+1)となり好中球実数も投与前の4774より3213に改善したが、自覚症状は不変であった。なお喀痰菌は、前後を通じ normal flora であった。

#### 症例 6. M.O.腎盂膀胱炎 51才 ♀

約1週間前より排尿痛、尿意頻数、腰痛および38~39℃台の発熱を来たして入院、Netilmicin 1回 100 mg を1日2回筋注、3日目には平熱となり、自覚症状も全く消失、5日間の使用で中止した。なお尿中菌は *E. coli* で、これも中止時にはごく少数となった。

#### 症例 7. Y.M.腎盂腎炎 63才 ♀

入院前日より悪寒、発熱および腰痛あり、尿所見より腎盂腎炎と診断、Netilmicin 1日 100 mg を5日間使用により、使用前  $10^8$ /ml あった尿中 *E. coli* も中止時  $10^3$ /ml となり CRP も(+5)より(+1)と改善、自覚症状も本剤開始3日目より消失した。

#### 症例 8. T.Y.腎盂腎炎 71才 ♀

糖尿病で入院中、発熱、膿尿が出現、尿中菌は *E. coli* であった。Netilmicin 1日 100 mg の投与により3日目より平熱となり、尿所見も改善した。なお本剤中止時、一時的に *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代したが  $10^3$ /ml であった。

#### 症例 9. M.O.腎盂腎炎 78才 ♀

糖尿病で加療中、発熱、腰痛を来し、Cefazolin(CEZ)を3週間使用するも、尿所見、CRP および白血球数の改善をみとめず、Netilmicin 150 mg の筋注に変更した所、4日目より平熱となり、尿中菌 (*E. coli*) も消失、6日間の投与で中止した。

#### 症例 10. K.M.尿路感染症 77才 ♀

高血圧、脳軟化症で入院中、傾眠状態のため留置カテーテルが入れられていたが、再三発熱、*Pseudomonas aeruginosa* が多数尿中に認められるようになり、本剤を1日 200 mg 5日間の投与で CRP は陰性化した、尿中菌は不変、微熱も消失しなかった。

#### 症例 11. S.M.尿路感染症 86才 ♀

脳軟化症のため寝たきりの老人で、留置カテーテルを

施行中、発熱をみとめ、尿中には *Proteus mirabilis* と *Proteus morgani* を多く認めた。Netilmicin を1日 150 mg 使用3日目より解熱、5日間の投与で赤沈および CRP も正常化した。しかし尿中菌は *Pseudomonas aeruginosa* に交代した。

なお本症例は Netilmicin 投与前後で、赤血球  $317 \times 10^4$  より  $252 \times 10^4$  に、白血球は14,000より2,400に、血小板が  $14.5 \times 10^4$  より  $2.8 \times 10^4$  と汎血球減少を示した。しかし本剤中止1週間にはすべて平常に復した。

#### 症例 12. H.T.尿路感染症 64才 ♀

脳動脈硬化症で入院中、失禁を来たすようになって Baloon catheter を留置中、尿中に *E. coli* が多く認められ、微熱が持続するようになった。1日 150 mg の Netilmicin を5日間投与で CRP は(+2)より陰性化した、尿中菌は *Pseudomonas aeruginosa* に交代し、微熱も不変であった。

#### 症例 13. M.T.膀胱炎 63才 ♀

約2ヶ月前より尿意頻数あり、細菌尿と言われて某医より抗生剤の投与を受けていたがよくなりず、当科を受診、Netilmicin を1日 150 mg 5日間の使用で尿中の *E. coli* は著減し、尿所見も改善され、CRP も陰性化した。

#### 症例 14. Y.S.子宮付属器炎、腹膜炎 54才 ♀

気管支喘息、心室ブロックで通院中の患者で、発熱、下腹部痛を来し、Blumberg 徴候があった。限局性腹膜炎を疑い Netilmicin を1日 150 mg 使用したところ、漸次、自発痛および圧痛の消失を認め、11日間の投与で全治した。

以上の諸症例について、Netilmicin 投与前後の臨床検査を実施した成績は Table 6 の通りで、前述のごとく症例11で本剤によると思われる汎血球減少(中止後1週間で回復)を来したほかは、本剤投与によると考えられる異常値は認められず、また副作用と思われる症状もみられなかった。

## 考 按

以上、吾々は米国シュering社で新しく開発された Netilmicin につき、基礎的、臨床的検討を行った結果を述べた。

臨床分離の細菌に対する感受性成績では、*S. aureus* に対しては Gentamicin (GM) とよく似た感受性分布を示し、Tobramycin (TOB) や Amikacin (AMK) よりすぐれていた。また、*E. coli* には、検討したアミノ糖系のうちでもっともすぐれ、*Proteus mirabilis* お

Table 6 Laboratory Data

No.	Name	Age	B A	RBC ×10 <sup>4</sup>	Hb g/dl	WBC	Plate. ×10 <sup>4</sup>	GOT U	GOT U	Al-p KAU	BUN mg/dl	Creat. mg/dl
1	M. M.	63	B A	377 344	11.1 10.2	20,300 13,100	6.96 10.01	31 18	17 7	9.4 6.9	19 20	0.4 0.4
2	K. U.	64	B A	510 567	14.0 14.9	8,900 7,200	25.1 22.5	24 25	17 14	4.7 6.0	19 16	1.3 1.2
3	K. S.	69	B A	379 360	12.9 12.2	6,400 6,200	— —	13 23	5 10	5.7 4.2	31 19	2.0 1.7
4	K. S.	69	B A	419 416	13.3 13.3	6,700 8,600	— —	17 16	7 4	167 173 (I. U/L)	44 35	1.7 2.0
5	T. M.	75	B A	415 434	13.1 13.4	6,200 5,100	10.6 14.1	19 25	13 20	7.6 7.8	18 14	1.1 1.0
6	M. O.	51	B A	432 404	13.8 12.6	13,400 7,100	17.1 24.9	24 20	19 18	6.4 7.1	16 10	1.1 0.9
7	Y. M.	63	B A	385 353	12.0 11.1	6,000 6,700	17.8 11.4	11 20	10 24	6.8 11.0	14 12	1.1 1.0
8	T. Y.	71	B A	269 283	7.8 8.0	8,700 10,100	9.3 21.4	26 12	20 8	12.6 8.0	27 15	1.9 1.4
9	M. O.	78	B A	382 353	12.0 11.2	14,200 9,000	32.1 27.7	22 23	16 16	12.8 13.3	16 13	1.0 1.0
10	K. M.	77	B A	343 360	11.8 12.0	7,400 6,500	24.5 27.4	14 25	18 20	9.0 8.3	27 36	1.1 1.4
11	S. M.	86	B A	317 252*	10.6 8.7	14,000 2,400*	14.5 2.8*	114 39	32 12	16.5 12.9	19 15	1.0 0.9
12	H. T.	64	B A	401 426	13.2 13.4	5,400 5,300	25.9 20.0	18 18	11 11	3.6 4.0	10 19	1.2 1.0
13	M. T.	63	B A	385 353	12.0 11.1	6,000 6,700	17.3 11.4	11 20	10 24	6.8 11.0	14 12	1.1 1.0
14	Y. S.	54	B A	370 336	11.7 11.1	13,100 4,700	11.7 22.0	26 —	22 —	10.6 —	25 —	1.5 —

(\* returned to normal range within a week after discontinuation of treatment)

よび *Klebsiella pneumoniae* には TOB および GM と似た感受性であった。一方、*Pseudomonas aeruginosa* は検討薬剤のうち Netilmicin にもっとも感受性が弱いが、菌量を少なくすると AMK と同じ程度となった。*Serratia* には TOB とほぼ同等の MIC を示した。

これら細菌に対する感受性成績は文献<sup>3)</sup> とほぼ一致している。

健康成人4名に75 mg の Netilmicin を1回筋注し、血中濃度を測定したところ、ピークは1時間目にあり平均6.8 µg/ml で、6時間までの回収率は50.4%であった。

ラットを用いての臓器内濃度では、他のアミノ糖系同様<sup>4)</sup>、腎に著明に高い値を示し、肝では低濃度であっ

た。

臨床的に気道感染症5例、尿路感染症8例、附属器炎に併発した限局性腹膜炎1例、計14例に Netilmicin を1日150~200 mg 筋注(1日2回に分注)し、その効果をしらべた。胃癌の全身転移に肺炎を合併した1例は末期でもあり、6日間投与したが全身状態悪化し、死亡したための判定不能である。肺線維症に併発した緑膿菌性気管支炎も Netilmicin の7日間投与で菌は *Klebsiella* に交代し、臨床的に不変であった。一方、気管支喘息および肺気腫をもつ長期の慢性気管支炎例で *Serratia* が喀痰より検出され、症状の増悪した時期に Netilmicin を10日間投与して細菌的、臨床的ともに有効であった。その後同様の菌で再発した時、ふたたび本

剤により加療したが、やはり著効をおさめた。もう一例の気道感染症例は、原因菌らしいものは見つからないが、常々、咳嗽および喀痰あり、CRP が(+2) となったので本剤を使用、CRP は(+)となり好中球実数も正常になり、臨床的にやや有効と判定した。

*E. coli* による単純性腎盂腎炎は2例とも有効、やはり *E. coli* による腎盂腎炎で、基礎疾患として糖尿病のある2例は臨床的に有効であったが、1例は一時的に尿中菌が *Pseudomonas* に菌交代した。Baloon catheter 使用中の尿路感染症3例のうち、元来、尿中菌が *Pseudomonas aeruginosa* の例は無効、他の2例(1例は *Proteus* 属、他の例は *E. coli*) の臨床症状はよくなったが、いずれも *Pseudomonas* に交代した。

その他、*E. coli* による単純性膀胱炎および子宮付属器炎に合併した限局性腹膜炎には有効であった。

以上、14例の臨床例に Netilmicin を使用したうち、1例は判定不能、3例が不変、1例がやや有効、他の9例が臨床的に有効であった。

これらの臨床成績は、本剤の抗菌力検査成績(上述のごとく *E. coli* にとくに抗菌力が強く、*Pseudomonas aeruginosa* には比較的弱い) とよく符合するものである。

副作用として、Baloon catheter 使用中の脳軟化症に併発した尿路感染症に Netilmicin を1日150 mg 投与後、汎血球減少症をみとめたが、本剤を使用前の GOT が高値で GPT および Al-P もやや上昇しており、肝障害がもともとある所に Netilmicin を投与して血液障害をきたした可能性が十分考えられる。なお投与中止1週間後の検血では正常に復していた。

その他の例には、自、他覚的に何ら本剤によると思われる副作用はみとめられなかった。

以上の基礎的、臨床的検討から、Netilmicin はグラム陰性桿菌感染症に有用な新抗生剤と考えられる。

## 文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法: Chemotherapy 16:98, 1969
- 2) 大久保侃, 岡本緩子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定法——とくに帯培養法 band cultur method について。日本臨床2:205, 1973
- 3) 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
- 4) 上田良弘, 右馬文彦, 吳京修, 岡本緩子, 大久保侃: 新半合成アミノグリコシド系抗生物質 BB-K 8(Amikacin) の基礎的臨床的研究。The Japanese Journal of Antibiotics, 27: 354, 1974

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, FUMIHIKO UBA, YOSHIHIRO UEDA,  
KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka

Netilmicin, a new aminoglycoside antibiotic recently developed by SHERING CO., was examined on its *in vitro* antibacterial activity, on its blood levels and urinary excretion rates in humans, as well as on its distribution in rat's body. Some clinical trials were also carried out. The results obtained were as follows:

1) *In vitro* antibacterial activity against bacteria isolated from human infection foci: MICs of the drug against *S. aureus* strains were distributed from 0.1 to 0.78  $\mu\text{g/ml}$  (peak: 0.1  $\mu\text{g/ml}$ ) similarly to gentamicin (GM), being lower than those of tobramycin (TOB) and amikacin (AMK). *Proteus mirabilis* and *Klebsiella* strains were found to be similarly sensitive to Netilmicin, TOB and GM, while, as to *E. coli* strains, Netilmicin was most active among the aminoglycosides examined. On the other hand, *Pseudomonas aeruginosa* strain showed least susceptibility against Netilmicin among those drugs. MICs of Netilmicin against *Serratia* strains were similar to those of TOB as well as AMK, being higher than those of GM.

2) Blood levels and urinary excretion in humans: The average peak blood level of Netilmicin in four adult volunteers after single i. m. injection of 75 mg was found to be 6.8  $\mu\text{g/ml}$  one hour after the administration. The average urinary excretion rate of the antibiotic during six hours after the administration was 50.4%.

3) Distribution in rat's body: The distribution pattern of Netilmicin in rat's body after i. m. injection of 40 mg/kg was similar to those of other aminoglycosides.

4) Clinical trials: Netilmicin was administered (75-100 mg i. m., twice a day for 5-11 days) to 14 patients (RTI 5, UTI 8, peritonitis 1). Nine of those patients well responded to the treatment, as far as the causative bacteria were *E. coli*, *Serratia*, or *Proteus* sp. One patient with UTI due to *pseudomonas* did not respond to the treatment, and, in two of the UTI patients, the pathogens were substituted by *Pseudomonas* following Netilmicin administration. These clinical results seemed to well coincide with the *in vitro* antibacterial pattern of the drug.

As to the untoward reactions of the patients to, Netilmicin, neither side effects nor abnormal laboratory findings attributable to the drug were observed, excepting a transient pancytopenia observed in one patient with liver damage.