

ネチルマイシンの基礎的・臨床的検討

清水賢一・辻本兵博

星ヶ丘厚生年金病院内科

山 博

星ヶ丘厚生年金病院検査科

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質である Netilmicin について基礎的・臨床的に検討を加えた。

1. 複雑性尿路感染症より分離された *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* のそれぞれ135株について Netilmicin に対する MIC を測定した。12.5 $\mu\text{g/ml}$ を中心に、6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ にほとんどが分布している。前者の方にやや感受性が高い。

2. 両菌種の抗原に対する血清型と MIC との間には特異な関係はみられず、各血清型にはほぼ等に MIC 分布を示していた。

3. 呼吸器感染症5例のうち、4例の肺炎を伴った気管支拡張症には有効3例、やや有効1例という成績を示した。硬化性空洞を有する肺膿瘍には無効であった。

4. 尿路感染症3例、4回の機会に治療を実施した。1例の急性腎盂炎には著効を、2例(3機会)の脊損に伴う複雑性尿路感染症では、有効1、無効1、判定不能1例であった。最後の症例は膀胱局所腫脹と発赤を伴う疼痛を訴えたので、4日後に治療中止した。

はじめに

近年、グラム陰性桿菌あるいは葡萄糖非醗酵性桿菌による感染症が注目をあび、また、その感染症の増加しつつあることも事実である。新しく開発されたアミノ糖系抗生物質 Netilmicin は、試験管内において *Staphylococcus aureus*, *E. coli* などの強毒菌のみならず *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* のような弱毒菌に対しても強い抗菌力を示す¹⁾。しかも、この作用は Gentamicin 耐性菌にも有効であり、Amikacin や Tobramycin よりも優れていると報告^{2,3)}されている。

複雑性尿路感染症の尿から分離された *Pseudomonas aeruginosa* および *Serratia marcescens* について、本剤に対する MIC を測定し、他のアミノ糖系抗生物質と比較⁴⁾した。さらに、それぞれの血清型別に Netilmicin 感受性の分布をも検討した。一方、当院入院患者に投与し、その臨床効果を検討し、その有効であるとの感觸を得た。これらの成績の概要を報告する。

I. *Serratia* および *Pseudomonas* に対する MIC

1. 研究方法

入院中の慢性尿路感染症の尿中から分離した *Pseudomonas aeruginosa* および *Serratia marcescens* それ

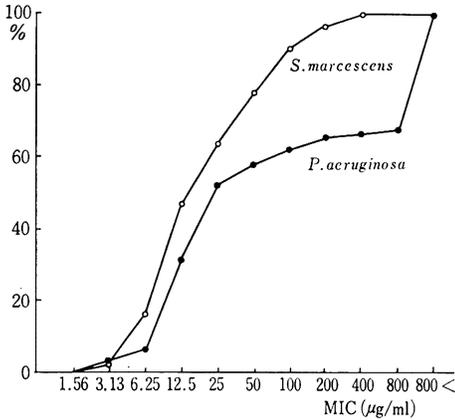
ぞれ135株について、Netilmicin に対する MIC を測定した。これらの症例のほとんどは脊椎損傷患者に合併した慢性複雑性尿路感染症である。実際には、昭和53年度中に採取した400例以上の尿中各種分離株の中からそれぞれ135株を選んだ。これらは前報⁴⁾において、他の抗生剤に対する MIC を測定した同じ菌株であり、分離法および MIC の測定法はすべて同じ条件下で実施した⁵⁾。

血清型の測定：*Serratia marcescens* については、Lee 社製 O 抗原1-15を使用し、マイクロタイター法⁶⁾で実施した。*Pseudomonas aeruginosa* の血清型は、東芝化学の免疫診断血清を用い、緑膿菌研究会⁷⁾による血清型13群に従い分類した。

2. MIC と血清型分布の関係

Serratia marcescens および *Pseudomonas aeruginosa* の Netilmicin 感受性を MIC で示し、その累積分布を Fig. 1 に示した。いずれの菌種も 12.5 $\mu\text{g/ml}$ および 25 $\mu\text{g/ml}$ に大半が分布しているが、前者の方にやや感受性が高い。すなわち、6.25 $\mu\text{g/ml}$ の分布と 50~400 $\mu\text{g/ml}$ における分布が *Serratia marcescens* にやや多く、>800 $\mu\text{g/ml}$ の分布が *Pseudomonas aeruginosa* にかなり高い事が、両者の感性分布の差を形づ

Fig. 1 Cumulative rate of MIC of netilmicin against *S. marcescens* and *P. aeruginosa*, using each 135 strains isolated from urine specimens



II. 臨床的観察

1. 観察方法

治療対象：昭和54年5月から7月の間に当院内科へ入院した7例（8機会）の患者を治療対象とした。呼吸器感染症5例のうち1例は硬化性空洞を有する肺膿瘍で、4例は気管支拡張症の慢性経過の急性増悪に肺炎の合併している症例であった。重症度としては中等症1例、軽症3例で、これらは過去に気管支造影法などにより気管支拡張症の診断が確認していたものである。尿路感染症の3例（4機会）のうち、1例が急性腎盂腎炎、他の2例（3機会）は脊髄損傷に合併した複雑性膀胱炎である。このうち1例はクモ膜下出血の脳動脈瘤切除後のもので、54年2月には肺膿瘍を合併し、治療当時は非活動状態で空洞壁肥厚を来している症例で、2回の機会に治療対象とした。

薬剤の投与方法：気管支拡張症4例には100 mg 筋注朝夕2回1日200 mg、肺膿瘍には75 mg 筋注朝昼夕3回1日225 mg 投与した。尿路感染症では、100 mg 朝夕2回1日200 mg 筋注2例と、2例は75 mg 朝昼夕3回1日225 mg 筋注とがある。投与期間は原則として7~12日間とした。全例とも他の抗菌物質の併用はなく、単独投与であった。

効果判定基準：呼吸器感染症においては、(1)著効：喀痰中病原菌の消失、臨床症状の改善、胸部X線像の著しい吸収をみたもの。(2)有効：喀痰中菌の消失、胸部X線像の約半分以上の異常影の消失と臨床症状の改善を認め

くっている。

Table 1には、*Pseudomonas aeruginosa* のO-抗原に対する血清型別のMIC分布を示した。各血清型における分布には多少の差はあるが、MICの分布は各血清型により相違は認められない。一方、*Serratia marcescens* の血清型とMIC分布をTable 2に示した。この場合も前者と全く同様に血清型とMICの分布との間には特異な関係は認められなかった。

Table 1 Distribution of MIC of netilmicin against *P. aeruginosa* by O-antigen sero-type

Sero type	M I C (μg/ml)										total
	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<	
A			4	5	1					3	13
B			9	1	1	1				8	20
C	1	2	1	3	1						8
D	1		4	3		1					9
E			1	4	2				1	8	16
F			2	1	1	1		1		14	20
G			8	2						3	13
H	1		1	2	1		2			4	11
I			5	6		1	3			2	17
J				1		1					2
K		1			1	1				1	4
L											0
M	1	1									2
total	4	4	35	28	8	6	5	1	1	43	135

inoculum size: 10⁸ cells/ml

Table 2 Distribution of MIC of netilmicin against *S. marcescens* by sero-type

Sero type	M I C ($\mu\text{g/ml}$)								total
	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	
1		1				2	1		4
2				2		1			3
3									0
4	1	4	14	10	8	3	2	3	45
5		1	2						3
6									0
7						1			1
8		1	2		1	1			5
9									0
10	1	2	15	3	3	1	1		26
11						1			1
12									0
13	1	5	6	6	4	7	4	1	34
14					2				2
15				1	1				2
9.15		1							1
12.4		2	1	1			1		5
NT		2	1						3
total	3	19	41	23	19	17	9	4	135

inoculum size: 10^8 cells/ml

Table 3 Clinical results of treatment by netilmicin to respiratory tract infection

No.	Case	Age	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease and Complication	Dosage		Isolated organism B*2 → A	Clinical effect	Side effect
							Daily	Days Total			
1	G. T.	62	M	57	Pneumonia (mod)*1	Bronchiectasis	mg 100×2	mg 10 2,000	<i>H. influenzae</i> 2×10^7 → <i>H. influenzae</i> 1×10^8	Fair	None
2	M. T.	55	M	47	Pneumonia (min)	Bronchiectasis	100×2	7 1,400	Normal flora	Good	None
3	K. S.	61	M	56	Pneumonia (min)	Bronchiectasis	100×2	7 1,400	<i>K. pneumoniae</i> 1×10^7 → (-)	Good	None
4	T. Y.	21	M	59.5	Pneumonia (min)	Bronchiectasis	100×2	7 1,400	<i>K. pneumoniae</i> 2×10^3 → (-)	Good	None
5	N. M.	58	M	60	Lung abscess	Chronic complicated U T I	75×3	12 2,700	—	Poor	None

*1 clinical stage *2 B: before A: after treatment

たもの。(3)やや有効：喀痰中から病原菌の減少あるいはX線像の軽度改善，臨床症状の改善をみたもの。(4)無効：以上の域に達しないかあるいは悪化したもの。尿路感染症の有効性の判定は，UTI研究会のUTI薬効評

価基準に従った。

2. 治療成績

呼吸器感染症に対する治療成績の概要をTable 3に示した。有効3例，やや有効1例，無効1例であった。

5例とも Netilmicin 投与前2週間には抗菌物質の投与はされていなかった。気管支拡張症の4例では、咳嗽、喀痰、発熱などは本剤投与により速やかに改善された。Case 1では肺葉単位の陰影を呈し、投与終了時にも異常線状影(陳旧性?)と軽度の均等影が残存した。気管支鏡による気管支洗浄液中から *Haemophilus influenzae* の消失をみなかったため、やや有効と判定した。Case 2, 3, 4では肺区域内感染を考えさせる陰影で、いずれも治療によりほとんどが吸収された。著効とも言うべき

症例であるが軽症であるので有効と判定した。このうち、2例では *Klebsiella pneumoniae* が気管支洗浄液から検出されたが、1週間治療後には培養陰性となった。Case 5は既述のように、慢性経過中の硬化壁を有する肺膿瘍であったため陰影の改善は認められなかった。また気管支切開されており、喀痰の採取は困難で、細菌学的検索もできなかった。

尿路感染症の3例(4機会)についての治療効果を Table 4 および 5 に示した。

Table 4 Overall clinical efficacy of treatment by netilmicin to urinary tract infection

No.	Case	Age	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Dosage			Clinical effect	Side effect
							Daily	Days	Total		
5	N. M.	58	M	60	Chronic complicated U T I	Paraplegia (post operation)	mg 75×3	12	mg 2,700	Good	None
6	T. T.	34	M	44	Chronic complicated U T I	Spinal cord injury	75×3	4	900	Not evaluable	Local pain
7	T. M.	56	F	59.5	Acute pyelonephritis	None	100×2	7	1,400	Excellent	None
8	N. M.	58	M	60	Chronic complicated U T I	Paraplegia (post operation)	100×2	7	1,400	Poor	None

Table 5 Urinary findings

No.	Case	Treatment	Protein	Glucose	Sediment				Isolated organism	Bacteriologica effect
					R B C	W B C	Epithel	Cast		
5	N. M.	B	—	—	14-16	8-10	—	—	<i>C. freundii</i> 2×10 ⁴ <i>P. aeruginosa</i> 5×10 ⁵	Replaced
		A	—	—	—	2-3	—	—		
6	T. T.	B	—	—	0-1	+	—	—	<i>P. aeruginosa</i> 5×10 ⁷ <i>P. vulgaris</i> 2×10 ⁷ <i>S. faecalis</i> 1×10 ⁴ <i>P. aeruginosa</i> 1×10 ⁸	Unchanged
		A	—	—	—	—	—	—		
7	T. N.	B	—	—	0-1	18-20	13-20	—	<i>E. coli</i> 5×10 ⁴ <i>K. pneumoniae</i> 8×10 ³ <i>S. faecalis</i> 6×10 ³	Eliminated
		A	—	—	0-1	0-1	—	—		
8	N. M.	B	—	—	+	+	—	—	<i>E. coli</i> 5×10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 1×10 ⁴ <i>S. faecalis</i> 5×10 ⁴	Unchanged
		A	—	—	40-50	1-2	—	—		

B: Before A: After

Table 6 Laboratory findings before and after administration of

No.	Case	Age, Sex	Netilmicin administration	R B C ($\times 10^4/mm$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4/mm$)	W B C (/mm)	E S R (mm)	C R P
1	G. T.	62 M	B	353	11.6	32	13.0	4,000	47	3+
			A	370	11.5	33	12.2	3,900	25	-
2	M. T.	55 M	B	443	13.8	42	23.5	5,700	21	2+
			A	427	14.6	44	18.2	5,200	-	-
3	K. S.	61 M	B	436	14.0	41	14.0	6,500	20	1+
			A	435	14.5	42	15.7	6,400	13	-
4	T. Y.	21 M	B	451	14.2	40	21.1	6,300	5	-
			A	444	14.0	39	16.1	6,100	-	-
5	N. M.	58 M	B	513	14.4	43	19.8	7,400	12	1+
			A	503	14.2	42	20.5	5,300	-	±
6	T. T.	34 M	B	205	4.9	15	33.1	13,100	22	2+
			A	-	-	-	-	-	-	-
7	T. N.	56 F	B	314	6.7	22	23.1	5,600	-	1+
			A	337	6.3	22	22.1	2,700	3	-
8	N. M.	58 M	B	460	13.3	39	-	5,900	-	-
			A	486	13.5	41	-	5,800	-	-

(B: Before, A: After)

高熱で発症した急性腎盂腎炎 (Case 7) は、尿培養で *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* が検出された。Netilmicin 投与翌日から解熱し、尿所見の正常化と尿中細菌の陰性化が3日後に認められた。重症にかかわらず著効を得た。複雑性尿路感染症の Case 5 と Case 8 とは同一症例で、前後2機会共に高熱で発症し、Netilmicin 投与により速やかに解熱し、白血球数の正常化がみられた。しかし、尿中細菌は前者では菌交代が、第2回目では *Pseudomonas aeruginosa* と *Streptococcus faecalis* が持続した。すなわち、著効1、有効1、無効1、判定不能1 (治療4日目局所痛で投与中止) という結果を得た。

3. 副作用

本剤投与の前後に末梢血液、肝機能、腎機能、血清電解質などの血液、血清化学的検査を実施した。主な所見を Table 6 に示した。治療前後に検査上、特に異常値の出現を認めなかった。むしろ、Case 7 で AI-P の異常高値が治療後正常値への改善をみた。

聴力障害の有無は本人の自覚症状できめたが、聴力異常は認められなかった。Case 1 は過去に高度障害があり、聴力検査を実施したが、2,000 dB 以上の両耳の高音部障害を認めたが、Netilmicin 2,000 mg の投与後にも悪化を認めなかった。なお、その他の自他覚異常所見はいずれも認められなかった。

III. 考 察

Netilmicin に対する *Pseudomonas aeruginosa* と *Serratia marcescens* の MIC の分布は、我が国における多くの施設における総合成績³⁾ とほぼ一致する値であった。しかし、外国での成績¹⁻³⁾ と比較すると、予期に反して1~2管程度の高値を示した。検査条件の相違によるものかも知れない。さらに、本剤検討と同一菌株、同一条件下での他のアミノ糖剤との比較において、Amikacin および Tobramycin よりやや劣る成績が得られた⁴⁾。しかし、前報⁴⁾でも考察したように、著者らの成績は脊髄損傷患者尿から分離されたもので、単純性尿路感染症からの分離株より、また他の病材料より得られた同種菌株より更に高い目の MIC を示すことも事実である。したがって、本成績のみからは Netilmicin に対する評価が低下するものではない。

肺炎を伴った気管支拡張症4例中3例に有効、1例にやや有効という結果を得た。これらは Netilmicin 投与により、速やかな自覚症状の消失と菌陰性化をみたので臨床症状としては3例とも著効に近い効果を得た。Case 1 は *Haemophilus influenzae* の検出の持続をみたのでやや有効と判定したが、常に感染をくり返し抗生剤の投与がくり返されていた。今回は肺炎 (中等症) を合併入院したもので、肺陰影はかなり吸収され自覚症状の改善も速やかであったので、有効と判定したい心情に

netilmicin

GOT (u)	GPT (u)	Al-P (u)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
14 16	6 11	5.3 5.0	15.8 18.6	1.0 1.1
10 10	10 10	9.9 13.2	13.1 14.0	0.9 1.1
13 13	8 11	5.9 5.0	11.3 9.0	1.1 1.1
14	19	9.0	8.8	1.0
23 10	10 11	8.1 7.8	11.2 13.1	0.5 0.5
8	9	5.8	5.6	0.5
20 10	11 19	20.2 12.1	9.1 9.3	1.0 0.8
23	24	9.2	7.1 9.9	0.5 0.6

かられた。すなわち、上記4例には難治性の気管支拡張症であるにもかかわらず明らかな効果を示した。

全国集計の成績⁸⁾における Netilmicin の呼吸器感染症における有効率をみると、*Klebsiella pneumoniae* に対しては57.1%、*Haemophilus influenzae* に対しては60%であった。これらの菌種に対してはいわゆる化膿菌における有効率より劣ると考えられており上記の有効率はかなり評価されてよい。1日投与量も150~200 mg が大多数を占め、150 mg 投与での有効率68.6%に対し、200 mg 投与での72.3%はややすぐれた成績で dose response があるといえるだろう。

尿路感染症では、急性腎盂腎炎例で著効を、複雑性感染症2例中1例に有効という結果を得た。いずれも難治性の感染症に対する成績であり、Netilmicin の臨床効果は相当期待できると考えた。

尿路感染症に対する上記学会の全国集計⁸⁾では、*E. coli* に対して90.6%、*Klebsiella pneumoniae* では100%と驚異的な有効率を示した。*Pseudomonas aeruginosa* に対しても62.5%の注目すべき有効率を示している。さらに、複雑性尿路感染症に対しても62.5%の有効率を示していることは、特筆されてよい。BUCKWOLD⁹⁾、HOYME¹⁰⁾、ALFTHAN¹¹⁾も Netilmicin のすぐれた臨床効果を報告している。

以上、わずかな例数からの判断ではあったが、文献上

の成績をあわせ考えると Netilmicin は、臨床応用に充分な有用性を示す抗菌物質と考える。

〔本報告の概要は第26回日本化学療法学会東日本支部総会、1979、に於いて発表した。〕

文 献

- MILLER, G. H.; G. ARCIERI, M. J. WEINSTEIN & J. A. WAITZ: Biological activity of Netilmicin, a broad-spectrum semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *Antimicro. Agents & Chemoth.* 10: 827~836, 1976
- RAHAL, J. J. JR.; M. S. SIMBERKOFF, K. KAGEN & N. H. MOLDOVER: Bactericidal efficacy of 20569 and amikacin against gentamicin-sensitive and-resistant organisms. *Antimicro. Agents & Chemoth.* 9: 595~599, 1976
- KABINS, S. A.; C. NOTHAN & S. COHEN: In vitro comparison of netilmicin, a semisynthetic derivative of sisomicin, and four other aminoglycoside antibiotics. *Antimicro. Agents & Chemoth.* 10: 139~145, 1976
- 山 博, 山田 薫, 辻本兵博: 臨床分離 *Serratia marcescens* の血清型と薬剤感受性. *Jap. J. Antibiotics* 32: 661~667, 1979
- 辻本兵博, 山田 薫, 山 博: Pipemidic acid の臨床効果と検出菌の MIC との相関. *Chemotherapy* 27: 894~899, 1979
- 上田 泰, 他16名: *Serratia marcescens* に関する研究, 第一報. 第26回日本化学療法学会総会抄録集 p. 68, June, 17~19, 1979
- YUZURU, HONMA: A new antigenic schema and live-cell slide-agglutination procedure for the infrasubspecific, serologic classification of *P. aeruginosa*.
- 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
- BUCKWOLD, F. J.; A. R. RONALD, B. A. LANK, L. FOX, G. K. M. HARDING & M. J. GURWITH: Clinical Trial of Netilmicin. *Curr. Chemother.* 2: 984~988, 1978
- HOYME, UDO, PAUL, O. MADSEN: Netilmicin and Tobramycin in the Therapy of Complicated Urinary Tract Infections. *Curr. Chemother.* 2: 987~989, 1978
- ALFTHAN, OLOF.; O. V. RENKONEN, K. HAEGER: Netilmicin therapy in patients with complicating gram-negative urinary tract infection. *Clinical Trials Journal.* 15: 55~61. 1978

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN

KENICHI SHIMIZU and TAKEHIRO TSUJIMOTO

Department of Internal Medicine,
Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

HIROSHI YAMA

Department of Clinical Laboratory,
Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

Basic and clinical studies on Netilmicin, a recently developed new aminoglycoside antibiotic agent, were performed.

1. The test bacteria were isolated from urine specimens with complicated urinary tract infections patients, most of them with spinal cord injury. MIC's of Netilmicin for *S. marcescens* and *P. aeruginosa*, 135 strains for each species, were determined. MIC's of Netilmicin were distributed around 12.5 to 25 $\mu\text{g/ml}$, and mostly between 6.25 to 100 $\mu\text{g/ml}$. It showed slightly lower MIC's for *S. marcescens*.

2. No specific relation between the serum type against antigens of the both bacterial strains and the MIC's was found, and various serum types strains showed almost the same susceptibility.

3. Among 5 cases of respiratory tract infections, Netilmicin was effective in 3 cases and slightly effective in 1 case of bronchiectasis with pneumonia. It was not effective in pulmonary abscess with sclerotic cavity.

4. Netilmicin was administered to 3 cases of urinary tract infection for 4 times. It was remarkably effective in 1 case of acute pyelonephritis, and effective in 1 case, not effective in 1 case and the effect not judged in 1 case of complicated urinary tract infections with spinal cord injury.

The last case, in which the effect of Netilmicin could not be judged, showed local swelling and redness with pain at the site of intramuscular injection, and the administration of Netilmicin was discontinued 4 days later.