

新アミノ配糖体系抗生素 Netilmicin に関する基礎的・臨床的研究

中富昌夫・那須勝・齊藤厚・重野芳輝
泉川欣一・朝長昭光・広田正毅・原耕平
長崎大学医学部第二内科

猿渡勝彦・伊折文秋・餅田親子・林愛
長崎大学中央検査部

新アミノ配糖体 Netilmicin を基礎的、臨床的に検討して次の成績を得た。

各種臨床材料より分離した *E. coli* 54株, *K. aerogenes* 54株, *E. cloacae* 27株, *E. aerogenes* 27株, *S. marcescens* 54株, *P. vulgaris* 27株, *P. mirabilis* 27株, *P. rettgeri* 27株, *P. morganii* 27株および *P. aeruginosa* 54株について、本剤の MIC を測定し GM のそれと比較した。本剤の MIC は GM と同等か、幾分劣る成績であった。

58才と70才女子の *Serratia* の慢性尿路感染症（カテーテル④）に本剤を筋注した場合、血中濃度のピーク値は 75 mg 投与で 17 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 100 mg で 23.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。尿中には 100~200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 移行し、*Serratia* に対する MIC は 3.13~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、6~9 時間までは尿中生菌数の変動を認めなかった。

43才男子の慢性気管支炎に本剤 100 mg および 200 mg 筋注した場合の血中濃度のピーク値は 16.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (100 mg) および 19.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (200 mg) であった。喀痰内移行は 4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度で dose response はなかった。喀痰内 *H. influenzae* は 200 mg 筋注 5~6 時間後には $10^{7-8}/\text{ml}$ より $10^3/\text{ml}$ 台へ減少した。

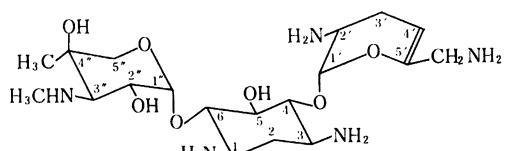
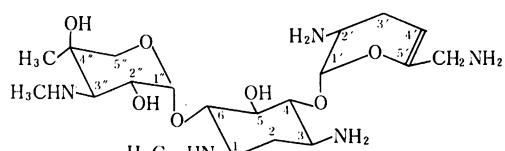
呼吸器感染症 9、尿路感染症 7 の計 16 例に本剤を投与した場合の臨床効果は、著効 3、有効 3、やや有効 5、無効 3 および判定不能 2 で、その有効率は 42.8% であった。副作用としては、口唇のしびれ、顔面異和感、廻転性めまい、および血清トランスマニネースとアルカリフィオスファテースの一過性上昇が各 1 例ずつに認められた。

序 文

Netilmicin は米国シェリング社で開発された新しいアミノ配糖体系抗生素である。先に同社より発表された Sisomicin¹⁾ の 1 位のアミノ基をエチル化して得られた半合成品で、単一成分からなり、その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤の抗菌作用は、従来のアミノ配糖体系抗生素と比較して、同等か幾分劣ると言われている。しかし一方、毒性の面では、神経筋遮断作用がやや強いが、腎毒性、聽器毒性は従来のものよりも著しく減少していると言われる。

今回われわれは、本剤について、臨床分離株に対する抗菌力、筋注後の血中濃度、尿中および喀痰内移行とそれに伴う細菌の動態などの基礎的研究、ならびに肺感染症と尿路感染症に投与した場合の臨床効果および副作用について検討したので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structures of Netilmicin and Sisomicin



基礎的検討

1) 抗菌力

実験方法

臨床材料より分離したグラム陰性桿菌 378 株 (*E. coli* 54, *K. aerogenes* 54, *E. cloacae* 27, *E. aerogenes* 27, *S. marcescens* 54, *P. vulgaris* 27, *P. mirabilis* 27, *P. rettgeri* 27, *P. morganii* 27 および *P. aeruginosa* 54) について、本剤と Gentamicin (GM) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学会標準法²⁾にしたがって測定し、両剤の抗菌力を比較した。薬剤は 100 µg/ml から 2 倍希釈にて 11 の濃度系列を作製し、増菌用培地は Trypticase Soy Broth (BBL), 測定用平板培地は Heart Infusion Agar (栄研) を使用し、*Proteus* 属には BTB 寒天培地 (栄研) を使用した。接種菌量は 10⁶ CFU/ml に調節した。

実験成績

抗菌力測定成績を一括して Table 1 に、また両薬剤

の感受性相関を Fig. 2~7 に示した。

E. coli では大多数の株が、両薬剤ともに 3.13 µg/ml 以下の濃度で発育を阻止された。*K. aerogenes* では、両剤ともに MIC のピークが 0.39 µg/ml あり、3.13 µg/ml 以下で、その大多数の株が発育を阻止された。*Enterobacter* でも両剤の抗菌力はほぼ同等であり、*E. cloacae* では 0.39 µg/ml, *E. aerogenes* では 0.39 ~ 0.78 µg/ml あたりに MIC のピークがあった。

S. marcescens では、両剤ともに広い MIC の分布があり、二峰性のピーク (0.78~3.13 µg/ml と 100 µg/ml 以上) を示し、100 µg/ml 以上の耐性菌が GM で 32 株、Netilmicin で 19 株見られた。

Proteus 属でも両剤の感受性分布はほぼ同等であり、*P. vulgaris* では 0.39 から 6.25 µg/ml まで幅広く分布し、*P. mirabilis* では 0.39~3.13 µg/ml に、*P. rettgeri* では両剤ともに 0.39 µg/ml から 100 µg/ml に亘る広い分布を示し、ピークは認められなかった。

Table 1 Antibacterial Activity of Netilmicin and GM against Organisms Isolated from Clinical Materials.

Inoculum size: 10⁶CFU/ml

Organism	Drug	MIC µg/ml									
		≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>E. coli</i> 54 str.	N GM		11 13	30 28	10 10	1 2		1	1		1
<i>K. aerogenes</i> 54 str.	N GM	4 2	40 38	3 8	1 1	2 1	2	1	1	2	2
<i>E. cloacae</i> 27 str.	N GM	1 1	15 14	6 8	1	1		1	1 3		2
<i>E. aerogenes</i> 27 str.	N GM	1 1	7 12	13 10	4 1	2 1				2	
<i>S. marcescens</i> 54 str.	N GM		1 3	9 11	1 1	14 1	9 1		1 1	1 4	2 12
<i>P. vulgaris</i> 27 str.	N GM	1 1	7 7	2 5	4 1	4 3	6 4	1	4	1 2	1
<i>P. mirabilis</i> 27 str.	N GM	3	4 1	4 9	11 10	7 3	1	1			
<i>P. rettgeri</i> 27 str.	N GM	2	7 5	1 1	4 4	1	6	1 5	1 4	4 2	1 2
<i>P. morganii</i> 27 str.	N GM	2 1	12 16	9 4		2		1 2	1 2	2	
<i>P. aeruginosa</i> 54 str.	N GM		1 3	2 4		3 14	13 13	7 4	9 2	1 1	3 2

N : Netilmicin

GM : Gentamicin

Fig. 2 Correlation of antibacterial activity between Netilmicin and GM

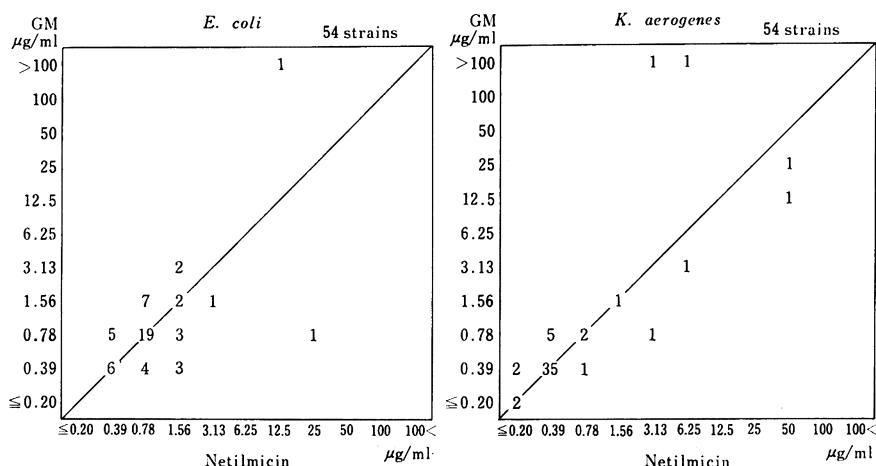


Fig. 3 Correlation of antibacterial activity between Netilmicin and GM

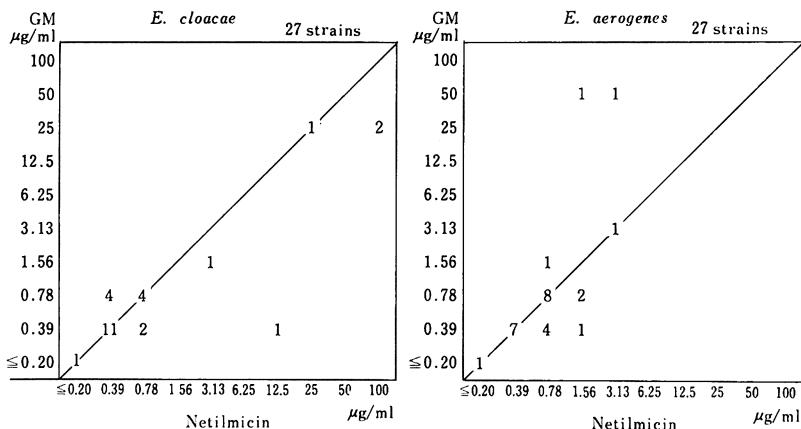
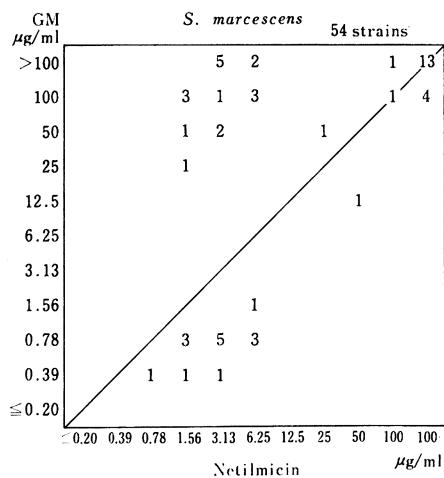


Fig. 4 Correlation of antibacterial activity between Netilmicin and GM



P. morganii では $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ と $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ あたりに MIC のピークを認めた。

P. aeruginosa では、ほぼ同様の MIC 分布であったが、GM が多少優れた成績であった。

各菌種に対する両薬剤の感受性相関について、*Netilmicin* \geq GM の抗菌力を示したものは、*E. coli* 54株中42株、*K. aerogenes* 54株中49株、*E. cloacae* 27株中20株、*E. aerogenes* 27株中20株、*P. vulgaris* 27株中16株、*P. mirabilis* 27株中13株、*P. rettgeri* 27株中14株、*P. morganii* 27株中18株、*S. marcescens* 54株中34株、*P. aeruginosa* 54株中14株であった。

ここで MIC $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を耐性として、*Netilmicin* と GM を比較してみると、GM に耐性 ($12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上) で *Netilmicin* に感性 ($12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下) の菌株は、*E. coli* で1株、*K. aerogenes* で2株、*E. aerogenes* で2株、*P. vulgaris* で4株、*P. rettgeri* で3株、*P. morganii* で2株、*S. marcescens* で18株であった。

Fig. 5 Correlation of antibacterial activity between Netilmicin and GM

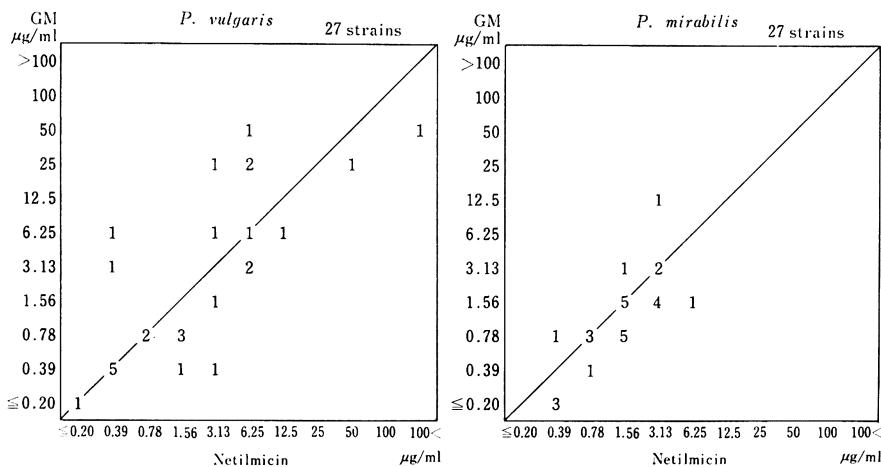


Fig. 6 Correlation of antibacterial activity between Netilmicin and GM

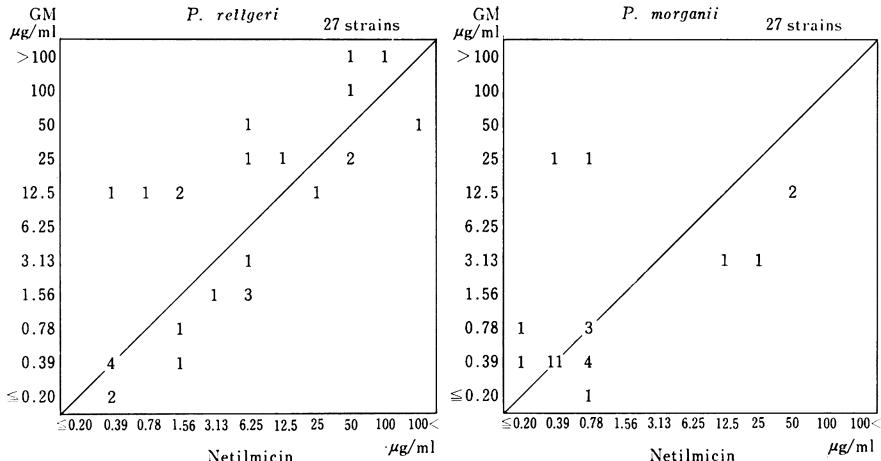
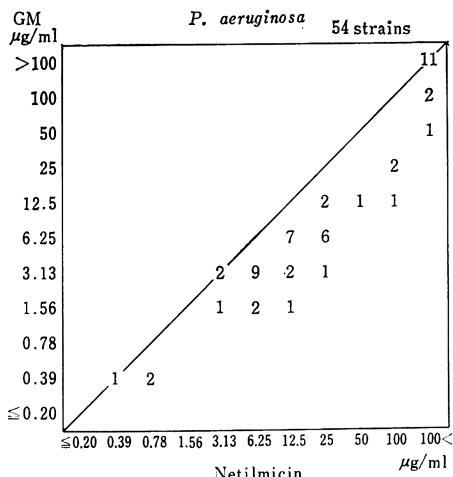


Fig. 7 Correlation of antibacterial activity between Netilmicin and GM



両剤に 100 μg/ml 以上の高度耐性を示した株は、*P. rettgeri* の 1 株、*S. marcescens* の 18 株、*P. aeruginosa* の 13 株であった。

2) 人における血中濃度、尿中排泄および尿中 *Serratia* の動態

実験方法

58才女子体重 40 kg (症例 6) の甲状腺クリーゼで、尿カテーテル留置の *Serratia* による尿路感染症例と、70才女子 (症例 13) の肺癌脳転移でカテーテル留置の *Serratia* による尿路感染症例の二症例に、本剤をそれぞれ 75 mg と 100 mg 筋注した後、血中濃度、尿中排泄および尿中 *Serratia* 生菌数の消長を検討した。

採血は原則として、筋注後 1, 2, 4 やび 6 時間目に実施し、尿は毎時間の全量を滅菌コルベンで採取し、直ちに尿中生菌数を測定し、一部は薬剤濃度測定のため、血清と共に -20°C に保存した。*Serratia* 生菌数の測定には BTB 寒天培地を用い、原尿を生理的食塩水で

10倍希釈後に実施した。血中、尿中の Netilmicin 濃度測定は薄層カッ法で行い、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、Müller-Hinton 培地を使用した。標準曲線は血中濃度測定には人ブール血清を、尿中濃度測定には pH 7.8 の $\frac{1}{15}$ M リン酸緩衝液を用いて作

製した。また各時間毎に分離された *Serratia* に対する本剤の MIC を 1) の場合と同様に化療標準法に基いて測定し、各時間毎の MIC の変動を検討した。

実験成績

成績を一括して Fig. 8 (症例 6) や Fig. 9 (症例

Fig. 8 Number of viable *Serratia marcescens* in Urine after administration of Netilmicin

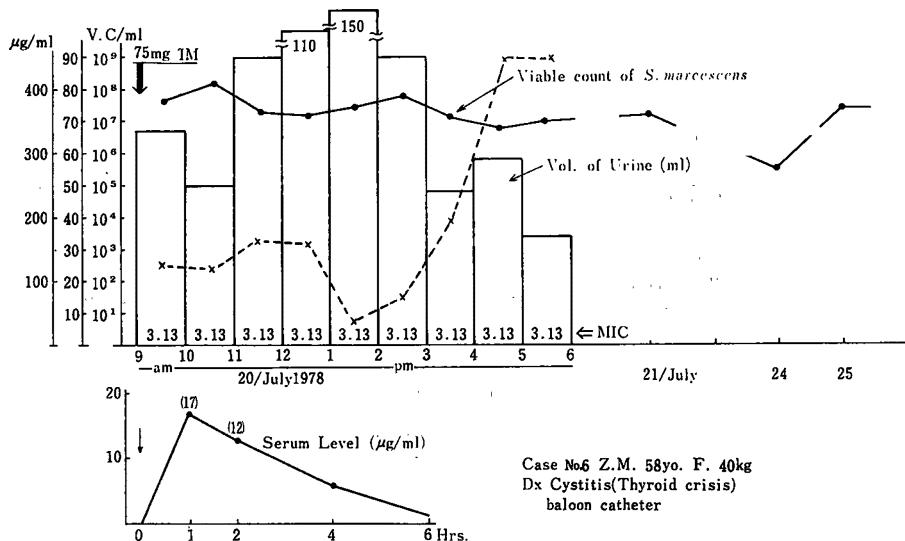
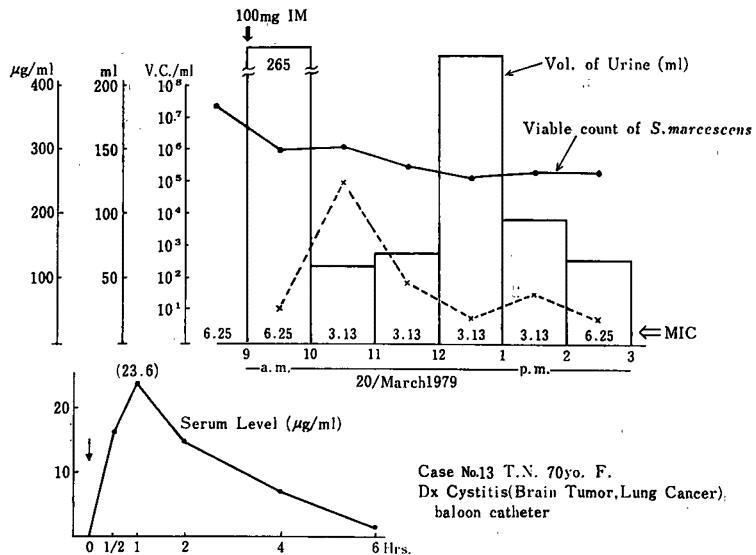


Fig. 9 Number of viable *Serratia marcescens* in Urine after administration of Netilmicin



13)に図示した。症例6の場合は、本剤 75 mg 筋注後 9 時間に亘って検討した。血中濃度は筋注後 1 時間目にピークがあり、その値は $17 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、以後漸減した。筋注後 1 時間目頃より本剤 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上が尿中に排泄され始め、3~4 時間目には $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 近くまで上昇したが、当初 $10^7/\text{ml}$ 以上に分離されていた *Serratia* の生菌数にはほとんど変動はなく、実験終了時まではほぼ同じ菌数を維持した。本例では 75 mg 1 日 2 回 10 日間の使用でも、除菌できなかった。各時間毎に分離された *Serratia* に対する本剤の MIC は $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ と一定であった。

症例13の場合は本剤 100 mg 筋注後 6 時間に亘って検討した。筋注後の血中濃度は 75 mg の場合と同様に、1 時間目がピークで、その値は $23.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。筋注後 2 時間目には $250 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度で本剤が尿中に排泄され、それに伴って尿中 *Serratia* 生菌数は $10^7/\text{ml}$ から $10^5/\text{ml}$ へと減少し始めた。6 時間目までの測定では $10^5/\text{ml}$ 以下には減少しなかった。1 回 100 mg、1 日 2 回 5 日間の筋注投与で除菌できだが、*Flavobacterium* が検出されるようになった。各時間毎に分離された *Serratia* に対する本剤の MIC は $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、ほぼ一定であった。

3) 人における血中濃度、喀痰内移行および喀痰内 *H. influenzae* の動態

実験方法

症例18、43才男子、体重 58 kg の慢性気管支炎患者に、本剤 200 mg を筋注した後の血中濃度と喀痰内移行濃度およびそれに伴う喀痰内 *H. influenzae* と *P. aeruginosa* の消長を検討した。また、後日、同一患者に本剤 100 mg を筋注し、血中濃度および喀痰内移行濃度の dose response を検討した。採血は筋注後 $1/2$ 、1、2、4、6 および 8 時間に、喀痰は毎時間、全量を滅菌シャーレにて採取した。採取後直ちに喀痰内 *H. influenzae* および *P. aeruginosa* 数を測定し、一部は薬剤濃度測定のために、血清と共に -20°C に保存した。喀痰内細菌数測定には血液寒天、チョコレート寒天および BTB 寒天培地を併用した。喀痰の水様化には N-acetyl L-cystein を用い、1% 以内に添加しほモジナイズした。血中濃度測定は 2) の場合と同様で、喀痰内薬剤濃度測定は尿の場合と同様に、pH 7.8 ± 5 M リン酸緩衝液を用いて標準曲線を作製した。

実験成績

200 mg 筋注後の成績を Fig. 10 に示した。

筋注後血中濃度のピークは 30 分にあり、その値は $19 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。喀痰内移行は注射後 1 時間目には $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的高値を示し、8 時間に亘って $4 \mu\text{g}/\text{ml}$

前後の濃度であった。当初 $10^7/\text{ml}$ 台に喀痰内に検出されていた *H. influenzae* は注射後 4 時間目頃より減少し始め、8 時間目には $10^3/\text{ml}$ 台となった。1 回 200 mg、1 日 2 回 7 日間の筋注投与で除菌された。しかし

Fig. 10 Sputum and Serum Levels of Netilmicin after Intramuscular Injection (200 mg)

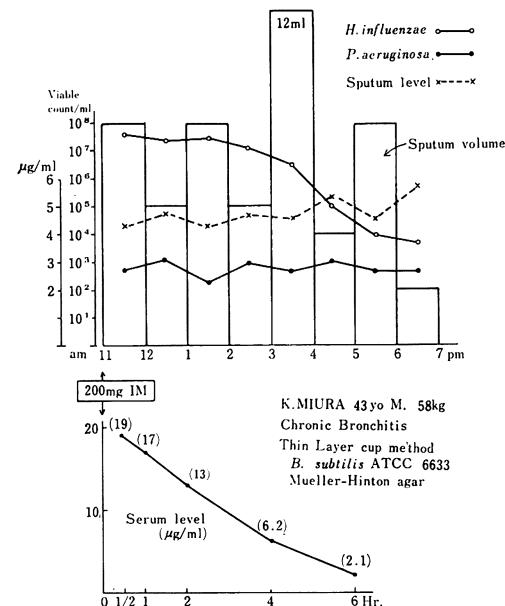


Fig. 11 Sputum and Serum Levels of Netilmicin after Intramuscular Injection (100 mg)

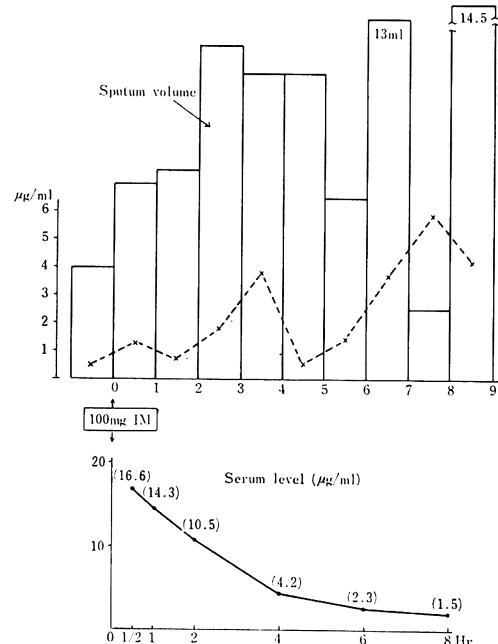


Table 2 Clinical effect of Netilmicin.

No.	Name Age, Sex, Wt.	Clinical Diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC, CRP,	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
1	T. F. 40 M 60	Lung abscess	75×2 (21) 3,150 mg	<i>P. aeruginosa</i> Normal flora	29,500 ↓ 7,400	6(+) → (-)	117 18	Improved	(++) (-)
2	K. T. 65 M	Pneumonia (Old PTB)	75×2 (15) 2,250 mg	α-Streptococcus <i>Neisseria</i>	5,300 ↓ 5,900	5(+) → (+)	182 134	Slightly improved	(+) (-)
3	H. M. 36 F 45	Pneumonia (Bronchiectasis)	75×1 (1) 75 mg	<i>Micrococcus</i>	4,800 ↓ 4,800	(-) → (-)	10 5		(?) (+) Itching Urticaria Numbness of the lips
4	S. A. 40 F 48	Pyelonephritis (Urolithiasis)	75×2 (10) 1,500 mg	<i>Micrococcus</i>	18,600 ↓ 16,000	4(+) → (+)	21 42	(+) (#)	(-) (-)
5	M. H. 60 F 60	Cystitis (Lung cancer)	75×2 (7) 1,050 mg	<i>K. aerogenes</i> ↓ <i>Micrococcus</i>	7,900 ↓ 9,600	1(+) → (+)	58 43		(-) (-)
6	Z. M. 58 F 40	Cystitis (Lung cancer)	75×2 (10) 1,500 mg	<i>S. marcescens</i> ↓ <i>S. marcescens</i>	7,900 ↓ 9,600	1(+) → (+)	58 43		(-) (-) Balloon catheter (+)
7	H. M. 90 F	Cystitis (Apopplexy)	75×2 (5) 750 mg	<i>E. coli</i> (++) ↓ <i>E. coli</i> (+)	7,900 ↓ 7,600	2(+) → (+)	6 22	(+) (-)	(-)
8	S. M. 60 F 40	Cystitis (DM)	100×2 (6) 1,200 mg	<i>Enterococcus</i> ↓ (-)	4,100 ↓ 4,600	(-) → (-)			(+)\nVertigo
9	H. N. 62 F 62	Chronic bronchitis	100×2 (7) 1,400 mg	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	4,400 ↓ 4,900	5(+) → (+)		No change	(#) (-)
10	K. F. 68 M 59	Lung cancer	100×2 (9) 1,700 mg	<i>Neisseria</i> ↓ <i>H. parainfluenzae</i>	7,100 ↓ 5,700	3(+) → (+)	90 2(+) ↓	No change	(?) (-)

(Continued)

No.	Name Age, Sex, Wt.	Clinical Diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC, ↓ 2(+)	CRP, ↓ 10	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
11	T. S. 39 F 43	Chronic bronchitis	100×2 (7) 1,400 mg	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	6,900 ↓ 2(+)	(+) ↓	53	No change ↓	(-)	(-)
12	Y. T. 47 M 48	Pulmonary tuberculosis	100×2 (10) 2,000 mg	α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i> ↓	4,100 ↓ 4,900	(-) ↓	10	No change ↓	(?)	(-)
13	T. N. 70 F	Cystitis (Brain tumor) (Lung cancer)	100×2 (5) 1,000 mg	<i>S. marcescens</i> ↓ <i>Flavobacterium</i>	6,000 ↓ 6,000	(-) ↓	15	(+)	(-)	Baloon catheter (+)
14	K. N. 48 F	Cystitis (Cervical cancer) (Acute hepatitis)	100×2 (5) 1,000 mg	<i>S. marcescens</i> ↓ <i>S. marcescens</i>	7,800 ↓ 8,500	3(+) ↓ 6(+) 75	48	(-)	(-)	Baloon catheter (+)
15	T. K. 51 M	Pulmonary emphysema	100×1 (1) 100 mg	<i>E. coli</i> ↓	4,400 ↓ 4,600	(+) ↓ (-)	3	No change ↓	(?)	(+) Numbness of the face
16	T. O. 64 F	Pneumonia	100×2 (10) 2,000 mg	<i>H. influenzae</i> (+) ↓	9,900 ↓ 7,700	(+) ↓	65	No change ↓	(+)	(-)
17	M. I. 42 F	Chronic bronchitis	100×2 (7) 1,400 mg	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ <i>Neisseria</i> α - <i>Streptococcus</i>	6,000 ↓	(+) ↓	No change ↓	(++)	(-)	
18	K. M. 43 M 58	Chronic bronchitis	200×2 (7) 2,800 mg	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (++)	3,200 ↓ 4,500	1(+) ↓ (-)	47 ↓ 22	Slightly improved	(III)	

同時に検出されていた *P. aeruginosa* はこの検討時間中には $10^2 \sim 10^3/\text{ml}$ 台で、その数に変動は見られなかったが、治療 7 日目には本菌へ菌交代した。

Fig. 11 には本症例に 100 mg 筋注した場合の血中および喀痰内移行濃度を図示した。100 mg の場合も血中濃度のピークは注射後 30 分にあり、その値は $16.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。喀痰内移行は 4 時間目 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 前後、8 時間目 $5.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示した。

臨床的検討

1) 対象症例

長崎大学医学部第二内科および関連病院に入院した呼吸器感染症 9 例（肺炎 3、肺化膿症 1、慢性気管支炎

5）、尿路感染症 7 例およびその他 2 例（retrospective に肺結核 1、肺癌 1）の計 18 例を対象とした（Table 2）。

2) 投与方法、投与量および期間

1 回 $75 \sim 200 \text{ mg}$ 、1 日 2 回の筋注で投与した。投与期間は尿路感染症では原則として 5～7 日、呼吸器感染症では 7 日間以上であった。投与総量は $750 \sim 3,150 \text{ mg}$ であった。

3) 臨床効果判定の基準

呼吸器感染症の臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰（量、性状）、胸痛あるいは呼吸困難などの自覚症状と、白球数、CRP、ムコ蛋白あるいは血沈などの諸検査および胸部レントゲン写真の推移、また可能であれば喀痰内細

Fig. 12 Laboratory data before and after administration of Netilmicin

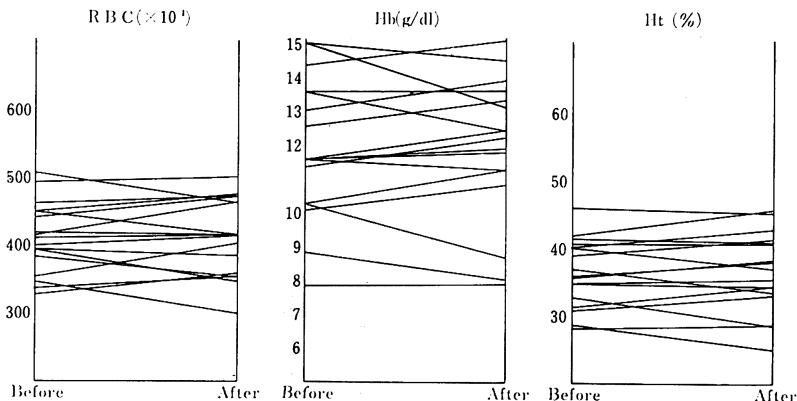


Fig. 13 Laboratory data before and after administration of Netilmicin

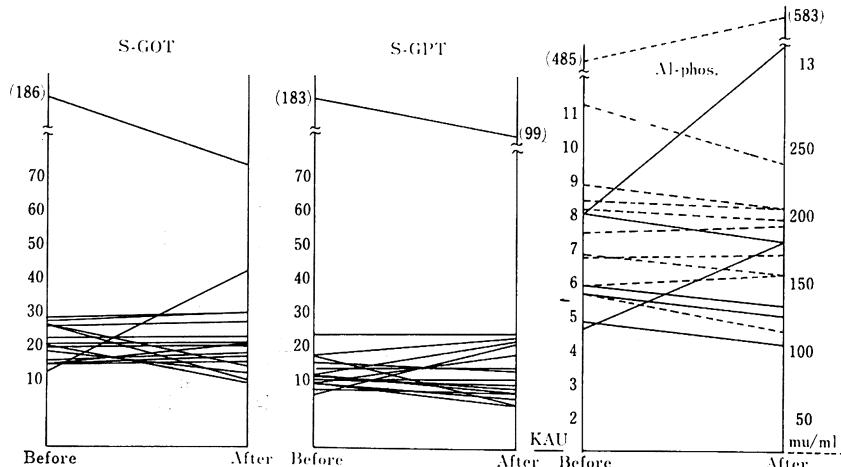
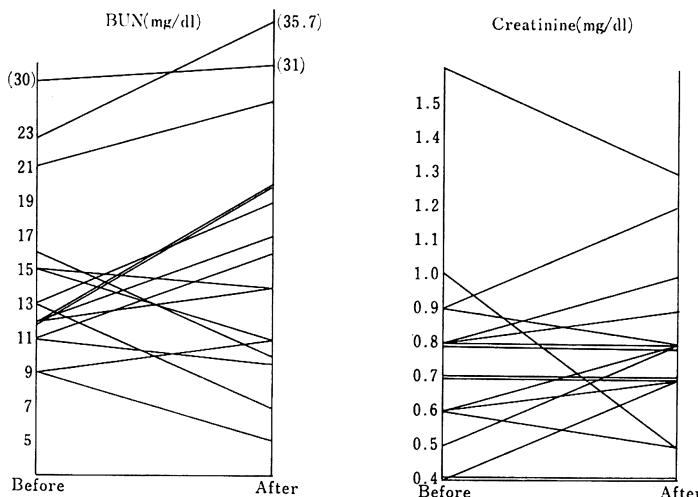


Fig. 14 Laboratory data before and after administration of Netilmicin



菌の消長などを参考にして、著効(卅)，有効(廿)，やや有効(+)，無効(-)の4段階に判定した。

尿路感染症の臨床効果は尿中細菌数および白血球数の推移を中心に、発熱、蛋白尿、排尿痛、残尿感などの自・他覚症状を加味して、呼吸器感染症の場合と同様に4段階に判定した。なお肺癌など判定不能なものは(?)とした。

4) 臨床成績

臨床成績を一括して Table 2 に示した。呼吸器感染症9例中、著効2、有効2、やや有効2、無効1、判定不能2で、有効以上は4例で、有効率は57.1%であった。尿路感染症では7例中、著効1、有効1、やや有効3、無効2で、有効率28.6%となった。従って総合的には18例中著効3、有効3、やや有効5、無効3、判定不能4となり、総合的な有効率は42.8%であった。

5) 副作用

本剤投与前後の自・他覚症状と、血液学的、生化学的および腎機能検査成績を検討した。

自覚症状では、症例3、症例15に口唇のしびれ、顔面の異和感など、神経筋遮断作用と思われるものが発現し、症例8は廻転性めまいが自覚された (Table 2)。

本剤投与後の血液学的、生化学的および腎機能検査成績を Fig. 12~14 に示した。血液学的には特別に異常は認められなかった。

症例13で、投与2日目に GOT (12→42)、Al-phos (8→13) の軽度の上昇があったが、投与中止後には正常化した。症例7で BUN (22.7→35.7) の上昇があったが、クレアチニンは上昇せず、全身状態の悪化に伴うものと思われた。

考 察

新しい抗生物質の開発はペニシリン系³⁾、セファロスボリン系⁴⁾およびアミノ配糖体系^{5) 6)}に重点が置かれ、特にセファロスボリン系の進歩が著しい現況である。

アミノ配糖体系については先発の Gentamicin (GM) について、Dibekacine⁷⁾ (DKB)、Tobramycin⁸⁾ (TOB)、Amikacin⁹⁾ (AMK) あるいは Sagamicin¹⁰⁾ などが既に開発されたが、これらは抗菌力の面では GM に比較して、同等か多少劣る成績である。しかし、腎毒性、聴器毒性などの点ではかなり改良され、比較的大量の投与が可能となった。

米国シェリング社で新しく開発された Netilmicin¹¹⁾ ¹²⁾ は、先に同社で発表された Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化することによって得られた半合成のアミノ配糖体抗生剤で、広い抗菌スペクトラムを有し、毒性の面では GM に比較して、神経筋遮断作用は多少増強したが、腎毒性、聴器毒性が著明に軽減されたと言わわれている。

今回われわれは本剤について、基礎的、臨床的成績および副作用について検討した。

各種臨床材料より分離された378株のグラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌力は *E. coli*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*, *P. morganii* では GM とほぼ同等、*S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. aeruginosa* に対しては幾分劣る成績であった。本剤と GM との感受性相関では、GM に耐性で本剤には感受性の株が、*K. aerogenes*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. morganii* など、かなりの数に認められ、GM 耐性菌、特に *S. marcescens* 感染症への使用が期待された。

人における血中濃度は、75 mg 筋注の場合、 $17 \mu\text{g}/\text{ml}$ (1時間)、100 mg で $23.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ (1時間) と $16.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ (30分) より 200 mg で $19 \mu\text{g}/\text{ml}$ (30分) とかなり高濃度のピーク値が得られ、この成績は GM のそれよりかなり高い値であった。

カテーテル留置の *Serratia* による尿路感染症の二例に、本剤をそれぞれ 75 mg と 100 mg 筋注した後の除菌効果を検討した。いずれも尿中に本剤 100~200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の移行があり、検出菌に対する本剤の MIC は $3.13\sim6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、比較的低値であったが、1例のみ菌数の減少が認められ、7日目に除菌された。この事実の解釈にはなかなか困難を感じるが、両症例の基礎疾患（肺癌、甲状腺クリーゼ）、留置カテーテルの存在などが複雑に絡み合っているものと思われた。尿中より各時間毎に分離された *Serratia* に対する本剤の MIC は、前述の如く一定で、先に発表した CS-1170¹³⁾ (cefmetazole) の研究の場合の成績と同様であった。

同一慢性気管支炎症例に本剤 100 mg やび 200 mg を筋注した後の血中濃度および喀痰内移行濃度に対する dose response を検討し、200 mg 筋注の場合は、本剤 喀痰内移行に伴う *H. influenzae* やび *P. aeruginosa* の消長を検討した。血中濃度は先にも述べたように 100 mg 注射の場合 $16.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、200 mg の場合 $19.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ と幾つかの dose response が認められたが、喀痰内移行濃度はほぼ同様の値を示し、dose response はなかった。検出された *H. influenzae* やび *P. aeruginosa* に対する MIC は測定しなかったが、喀痰内 *H. influenzae* は注射後 4 時間目頃より減少し始め、治療前の $10^7\sim10^8$ 台より $10^3/\text{ml}$ 台へ減少した。これはわれわれが他剤について報告¹⁴⁾してきた治療開始後かなり早期に起炎菌が減少または除菌される現象と一致した。しかし *P. aeruginosa* は当初 $10^2\sim10^3$ 台と少数で、本剤投与ではその菌数に変動は認められなかつたが、治療終了時には本菌に菌交代した。*P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌活性の弱さを裏づけるものと思われる。

呼吸器感染症 9 例、尿路感染症 7 例に本剤を投与した場合の臨床効果を検討したが、総合的な有効率は 42.8% と、かなり低い成績で、本剤の新薬シンポジウムで集計報告された 70% 強の有効率とはかなりの隔たりがあった。その原因として考えられるものは Table 2 に示したように、われわれの症例には重篤な基礎疾患有する者が多かった事、従っていわゆる Opportunistic pathogens の感染の頻度が高かった事などがあげられる。基礎疾患のないもの、軽いものの感染に対する有効率は良好であった。

副作用としては、口唇のしびれ、顔面の異和感がそれ

ぞれ 1 名に自覚され、神経筋遮断症状と思われた。また他の 1 名に廻転性めまいが認められたが、同時に高血圧もあり、本剤との関係は不明であった。肝機能検査で S-GOT, AL-phos の一過性の上昇が 1 名に見られた。

腎機能検査、血液学的検査成績には著変ではなく、比較的大量に使用した点より、GM に比較してかなり安全な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 中富昌夫, 那須 勝, 斎藤 厚, 森 信興, 泉川欣一, 広田正毅, 堀内信宏, 原 耕平, 餅田親子, 伊折文秋, 猿渡勝彦, 林 愛, 糸賀 敬: 新抗生物質 Sisomicin に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 26(S-3): 168~177, 1978
- 2) 石山後次, 上田 泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について。Chemotherapy 16(1): 89, 1968
- 3) 原 耕平, 中富昌夫: ベニシリソ系製剤。総合臨床28(8): 1503~1508, 1979
- 4) 原 耕平, 中富昌夫: セファロスボリン系抗生物質の発展。最新医学 34(7): 1481~1486, 1979
- 5) 大越正秋: アミノグルコシド系抗生物質の現況。最新医学 34(7): 1487~1494, 1979
- 6) 中富昌夫, 原 耕平: アミノグルコシド系抗生剤。臨床と研究 投稿中 57(1): 42~45, 1980
- 7) 原 耕平, 斎藤 厚, 那須 勝, 猿渡勝彦, 餅田親子, 林 愛: DKB(3', 4' dideoxy Kanamycin B) に関する基礎的研究ならびに綠膿菌性呼吸器感染症への応用。臨床と研究, 50(8): 268~276, 1975
- 8) 那須 勝, 斎藤 厚, 堤 恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平, 林 愛, 餅田親子, 伊折文秋, 猿渡勝彦: 新抗生物質に関する基礎的、臨床的研究—Tobramycin について—。Chemotherapy 23(3): 1066~1076, 1975
- 9) 那須 勝, 斎藤 厚, 森 信興, 泉川欣一, 堤 恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平, 餅田親子, 伊折文秋, 林 愛: 新抗生物質 Amikacin に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 23(6): 2117~2127, 1975
- 10) 那須 勝, 中富昌夫, 堀内信宏, 森 信興, 斎藤 厚, 原 耕平, 猿渡勝彦, 餅田親子, 伊折文秋, 林 愛, 糸賀 敬: アミノ配糖体系新抗生物質 KW-1062 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 25(7): 2052~2061, 1977
- 11) DHAWAN, V; MARSO, E; MARTIN, W.J. & YOUNG, L. S.: In Vitro Studies with Netilmicin Compared with Amikacin, Gentamicin, and Tobramycin. Antimicro. Agents Chemother. 11(1): 64~73, 1977
- 12) 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
- 13) 中富昌夫, 那須 勝, 斎藤 厚, 森 信興, 林 敏明,
重野芳輝, 朝長昭光, 岩崎博圓, 大田延祐, 泉川欣一,
岡 六四, 広田正毅, 原 耕平, 館田親子, 猿渡勝彦,
伊折文秋, 林 愛, 糸賀 敬: セファマイシン系抗生素
- CS-1170 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy
26(S-5): 350~367, 1978
- 14) 原 耕平, 斎藤 厚, 那須 勝, 中富昌夫: *Haemophilus*
による慢性気道炎。臨床と細菌 4(4): 21~27, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN, A NEW AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC

MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO, YOSHITERU SHIGENO,
KINICHI IZUMIKAWA, AKIMITSU TOMONAGA, MASAKI HIROTA
and KOHEI HARA

The Seconde Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

CHIKAKO MOCHIDA, KATSUHIKO SAWATARI, FUMIAKI IORI
and AI HAYASHI

Department of Clinical Laboratory,
Nagasaki University Hospital

Laboratory and clinical studies were carried out on Netilmicin, a newly developed aminoglycoside antibiotic which is a derivative of Sisomicin.

Netilmicin was compared with Gentamicin (GM) for antibacterial activity against 378 routine clinical isolates. Netilmicin was found to be similar in activity to GM against *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *Proteus vulgaris* and *P. morganii*. Against *Serratia marcescens*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri* and *Pseudomonas aeruginosa*, Netilmicin was slightly less active than GM.

Netilmicin was injected intramuscularly to two patients with chronic urinary tract infection due to *S. marcescens*. Both patients had an indwelling catheter. The peak serum concentrations were 17 µg/ml and 23.6 µg/ml after administration of 75 mg and 100 mg, respectively.

Netilmicin was excreted into the urine at the concentration of 100~200 µg/ml and minimum inhibitory concentration (MIC) of Netilmicin against *S. marcescens* isolated was 3.13~6.25 µg/ml. Viable count of *S. marcescens* in the urine was stable during the study for 6~9 hours after injection.

Netilmicin was administered during two separate periods to a patient with chronic bronchitis due to *Haemophilus influenzae* at the doses of 100 mg and later 200 mg. The peak serum levels after injection of 100 mg and 200 mg were 16.6 µg/ml and 19.0 µg/ml, respectively. The peak sputum level was around 4 µg/ml for both dosages. *Haemophilus influenzae* in the sputum after intramuscular injection of 200 mg was reduced from 10^{7~8}/ml at the beginning, to around 10³/ml 5~6 hours afterwards.

Netimicin was given to a total of 16 patients with respiratory and urinary infections. Six out of them responded effectively to the treatment with efficacy rate of 42.8%. Such a poor clinical result is considered to be attributable to the fact that a majority of patients had severe underlying diseases.

Four out of 18 cases injected had the following adverse reaction, i.e. numbness in the lips, numbness in the face, feeling of vertigo and transient elevation of S-GOT accompanied with that of alkaline phosphatase.