

半合成 aminoglycoside 剤, Netilmicin に関する基礎的・臨床的研究
 ——主として緑膿菌性慢性呼吸器感染症を場とした呼吸器感染
 症に対する化学療法における aminoglycoside 剤への考察——

松本 慶 蔵・宍戸 春 美・野口 行 雄・永 武 毅
 井手 政 利・宮崎 昭 行・宇 塚 良 夫・渡 辺 貴 和 雄
 長崎大学熱帯医学研究所内科

新規半合成 aminoglycoside 剤 Netilmicin は, Sisomicin の 1-N-ethyl 誘導体である。呼吸器病原性の明確な臨床分離株に対する本剤の *in vitro* 抗菌力は, 他 aminoglycoside 剤と比較し, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* sp. に対し他剤より優れていたが, *P. aeruginosa* では他剤より劣り, かつ Gentamicin 耐性菌は本剤に交差耐性を示した。*P. aeruginosa* に対し本剤と Cefoperazone との *in vitro* 相乗作用が認められた。本剤点滴静注投与中に耐性化した喀痰由来 *P. aeruginosa* は, Amikacin を含む他 aminoglycoside 剤に交差耐性を示した。

Netilmicin 筋注後のラット臓器内濃度は, Sisomicin に極めて類似の推移パターンを示し, 持続的に高い腎濃度が特徴的であった。臨床例 (2 症例) における本剤 75 mg 1 時間点滴静注時の血中濃度は peak 値で 12.8 $\mu\text{g/ml}$, 10.7 $\mu\text{g/ml}$; 尿中回収率は 6, 7 時間まで 46.9%, 50.4%; 血中半減期は 120 分, 122 分であった。喀痰中移行率 (2 症例) は 9.3%, 11.1%, 局所痰中濃度 (1 症例) は 2.0~2.7 $\mu\text{g/ml}$ で, 喀出痰濃度の約 3 倍であった。

P. aeruginosa による呼吸器感染症 6 症例に対し本剤 75 mg (または 100 mg) を 1 日 2 回 (または 3 回), 点滴静注または筋注投与し, うち 4 例では主に β -lactam 剤との併用を行った。6 症例中, 有効 1, やや有効 3, 無効 2 と判定された。尿路感染症の 6 症例は, 本剤 75 mg または 100 mg, 1 日 2 回, 筋注投与により, 全例が著効または有効であった。全 12 例に副作用はなかった。

Netilmicin は, 臨床的有用性の高い aminoglycoside 剤のひとつであると結論される。

緒 言

Gentamicin (GM) 耐性菌の出現とその後の増加を契機として, aminoglycoside 剤 (AGs) の耐性機構に関する研究が急速に展開され, その大部分が各種不活化酵素による機構であることが明らかにされた^{1,2)}。同時に, 耐性菌の産生する AGs 不活化酵素による修飾を受け難い化学構造を有する半合成 AGs が相次いで開発された。これらの一連の化合物のうち, Netilmicin は, Gentamicin C_{1a} に類似した化学構造を有する *Micromonospora inyoensis* の醗酵生産物 Sisomicin³⁾ (SISO) の 2-deoxy-streptamine 環の 1-N-ethylation により得られる半合成 AGs である (Fig. 1)。

私共が現在までの AGs に関する成績からみた呼吸器感染症に対する全身化学療法剤としての AGs の位置付けに基づき Netilmicin を呼吸器感染症へ臨床応用することを目的として, 本剤に関する *in vitro*, *in vivo*, ならびに臨床を場とする研究を行い, 特に緑膿菌性慢性呼吸器感染症の化学療法を考察する上で新たな問題点を明らかにし, 新知見を得たので報告する。

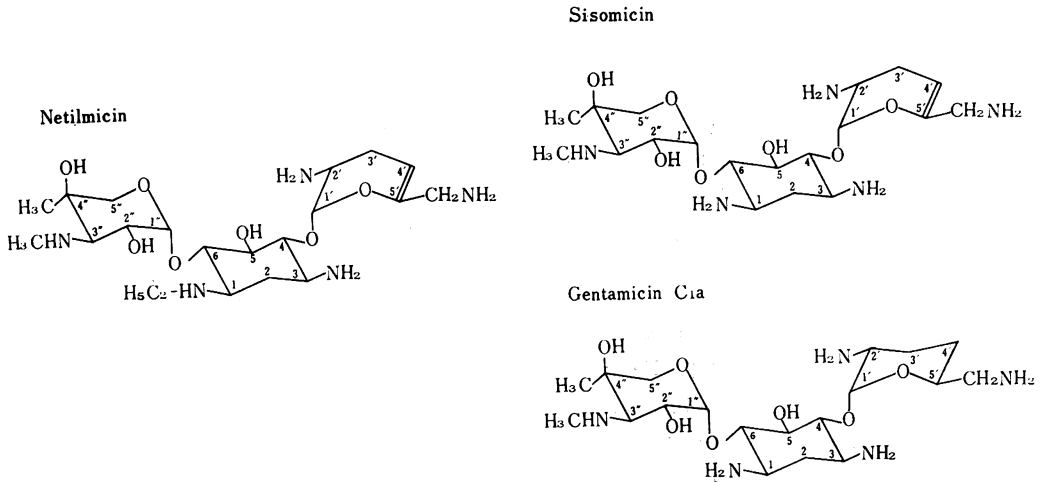
方 法

1. 抗 菌 力

(1) 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症の喀痰定量培養法にて $10^7/\text{ml}$ 以上に分離された病原性の明確な臨床分離株で, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae* と略記) 81 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* と略記) 37 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae* と略記) 27 株, *Escherichia coli* (*E. coli* と略記) 11 株, *Enterobacter* sp. 11 株を用いて, 日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により, 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液は, *H. influenzae* では 5% 馬消化血液加 BHI broth (FILDERS 変法培地), その他のグラム陰性桿菌では HI broth を用いて, 37 °C, 18 時間培養後の菌液 (10^8 cfu/ml), ならびに同一 broth にて 100 倍に希釈した菌液 (10^6 cfu/ml) を使用した。(以下, 例えば 10^6 cfu/ml 1 白金耳接種を $10^6/\text{ml}$ 接種

Fig. 1 Chemical structures of Netilmicin and related aminoglycosides.



のごとく略記する。) タイピングアパラーツ D型を用いて点状接種を行い、薬剤含有培地は、*H. influenzae* では5%馬消化血液加 BHI agar (FILDES 変法培地)、その他のグラム陰性桿菌では HI agar を用いて測定した。なお、MIC correlogram 上の回帰直線は、各 MIC 値を常用対数に変換した値について最小二乗法により算出した。

Case No. 2 (Case No. は後述する Table 2 のそれに一致させた。) より分離され、Netilmicin の投与により耐性化した *P. aeruginosa* α-674 と本剤投与前の同一患者由来株 *P. aeruginosa* α-668 とについて、broth 希釈法を用いて MIC 値および最小殺菌濃度 (MBC) を測定した。接種菌量は 10^4 cfu/ml のオーダーとし、HI broth を用いて行った。

(2) *P. aeruginosa* に対する Netilmicin と Cefoperazone との *in vitro* 併用効果

Netilmicin と Cefoperazone との併用療法を行った *P. aeruginosa* 呼吸器感染症患者 (Case No. 6) の喀痰より分離された *P. aeruginosa* 17株について両剤の *in vitro* 併用効果を寒天平板希釈法にて測定した。両剤の希釈系列は checkerboard patterns に従って作製し、接種菌液は HI broth を用いて、37 °C、18時間培養後の菌液を同 broth にて接種菌量 10^6 /ml とし、タイピングアパラーツ D型にて点状接種した。薬剤含有培地は HI agar を用いた。

2. 体液内・臓器内濃度

(1) 測定法

Netilmicin の濃度測定法は、*Bacillus subtilis* ATCC

6633 を検定菌とする cup 法または agar well 法を用いた。Mueller-Hinton agar (BBL; pH 8.0) または Nutrient agar (BBL; pH 8.0) を検定培地とした。標準液希釈系列の作製および測定検体の希釈には 1/15 M PBS (pH8.0) またはブールヒト血漿を用いた。血中半減期 (T 1/2) は、one compartment model として最小二乗法による exponential curve fitting を用いて算出した。

(2) ラット臓器内濃度

Wistar 系ラット、雄、体重約 100 g の大腿部に Netilmicin 5 mg/kg または 50 mg/kg を筋注後、経時的に 1 群 (3 匹) を脱血屠殺し、血液、肺、肝、腎を摘出した。血液は 4 °C で凝固させた後血清を分離して検体とした。他は臓器重量の 2 倍量の 1/15 M PSB (pH 8.0) を加えて Universal homogenizer (日本精機) にて乳剤とし検体とした。

(3) 臨床例における喀痰中濃度、気管支内分泌物 (局所痰) 中濃度

P. aeruginosa による慢性呼吸器感染症の 2 症例 (Case No. 1, 2) において、喀痰中濃度、気管支内分泌物 (局所痰) 中濃度、血清中濃度、尿中濃度を測定した。なお、喀痰は 20% N-acetyl cystein 溶液を 1/5 量加えて homogenize し検体とした。局所痰は、20% N-acetyl cystein を 2 倍量加えて検体とした。

3. 臨床例

(1) 対象

Netilmicin の投与対象とした症例は、*P. aeruginosa* 呼吸器感染症 6 例、尿路感染症 6 例、計 12 例である。

(2) 投与方法・投与量

呼吸器感染症における AGs の投与は β -lactam 剤と併用され、また、慢性細気管支炎では抗生剤の点滴静注療法が優れていることから⁴⁾、*P. aeruginosa* 呼吸器感染症に対する本剤の投与は、1回量 75 mg、1日2回を原則とし、主に β -lactam 剤との投与経路と時期を異にする併用療法、ならびに慢性細気管支炎3症例 (Case No. 1, 2, 3) では5%ブドウ糖液または10%マルトース液の 250 ml に溶解し1時間点滴静注法、他の症例では筋注法により行った。

(3) 臨床効果判定基準

効果判定は、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の4段階にて、Netilmicin 単独投与症例では既報⁵⁾に記載した基準に従い、併用療法を行った症例では他剤使用中に本剤を投与開始した後の経過について前述の記載に準じて判定した。なお、本剤と他剤とを同時に投与開始して併用療法を行った症例はなかった。尿路感染症でも、これに準じた。

(4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに、血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査等を実施し、Netilmicin 投与による副作用の有無を検討した。

成 績

1. 抗 菌 力

(1) 病原性明確な呼吸器病原菌に対する MIC 測定成績

① *H. influenzae* (Fig. 2)

本剤の 10^6 /ml 接種時 MIC は、0.39~1.56 μ g/ml に分布し、GM, Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB) より MIC 分布のピークで比較して2~4倍優れていた。

② *P. aeruginosa* (Fig. 3, 4)

本剤の *in vitro* 抗菌力は、TOB, SISO, DKB, GM

Fig. 2 MICs of Netilmicin and other aminoglycosides against respiratory pathogenic *H. influenzae*, 81 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml.

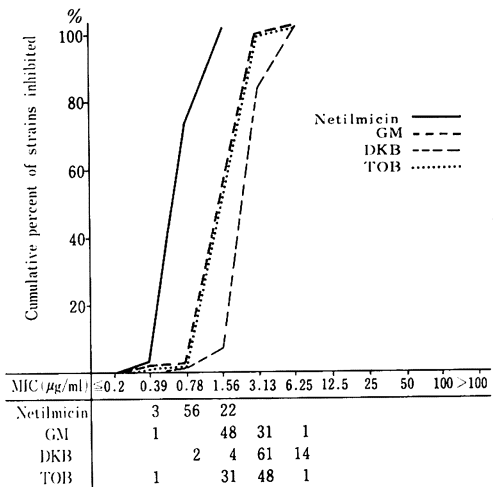
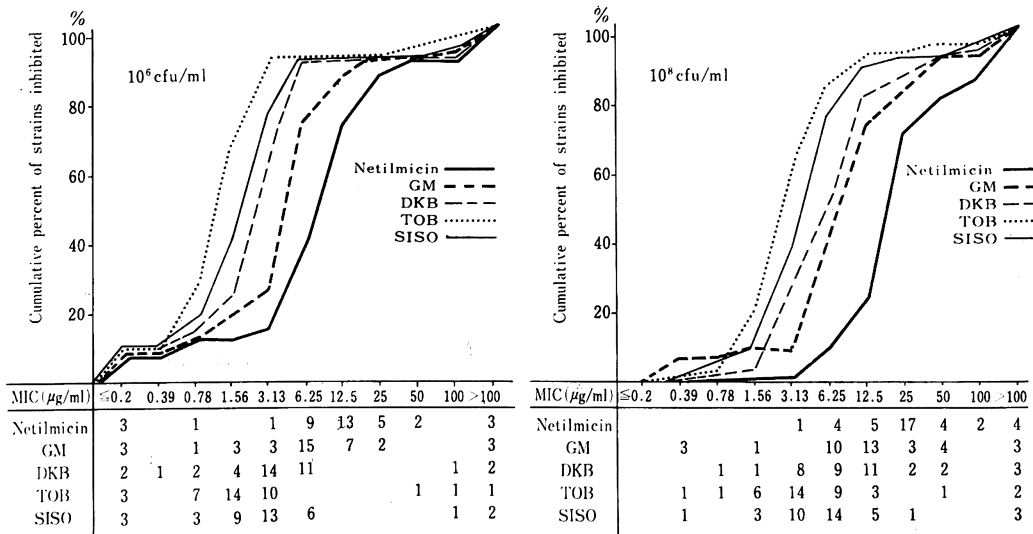


Fig. 3 MICs of Netilmicin and other aminoglycosides against respiratory pathogenic *P. aeruginosa*, 37 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml or 10^8 cfu/ml.



より劣り、本剤耐性菌はすべて GM と交差耐性を示した。

③ *K. pneumoniae* (Fig. 5, 6)

本剤の *in vitro* 抗菌力は、SISO とほぼ同程度で、他の AGs より優れていた。本剤耐性は他の測定した AGs すべてに交差した。

④ *E. coli* (Fig. 7, 8)

本剤は、SISO, GM, TOB, DKB より明確に優れた MIC 分布を示した。

⑤ *Enterobacter* sp. (Fig. 9)

本剤の *in vitro* 抗菌力は、GM, SISO, TOB, DKB

より優れ、本剤の耐性は他の AGs に交差した。

(2) 緑膿菌性呼吸器感染症患者より分離された *P. aeruginosa* 17株に対する Netilmicin+Cefoperazone の併用効果 (Fig. 10, 11)

Case No. 6 より分離された *P. aeruginosa* 17株のうち代表的な 2 株 (*P. aeruginosa* α-781, *P. aeruginosa* α-786) の成績を Fig. 10 に示す。明確な相乗効果 (synergistic effect) を認めた。Netilmicin と Cefoperazone の 2 薬剤のうち、一方の薬剤単独の MIC 値とその薬剤に他方の薬剤の 1/8 MIC を加えた場合の MIC 値とを correlogram として Fig. 11 に示す。全株

Fig. 4 Correlogram of MICs between Netilmicin and GM against respiratory pathogenic *P. aeruginosa*, 37 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml or 10^8 cfu/ml. The calculated least squares line (.....) and the line of equality (—) are shown.

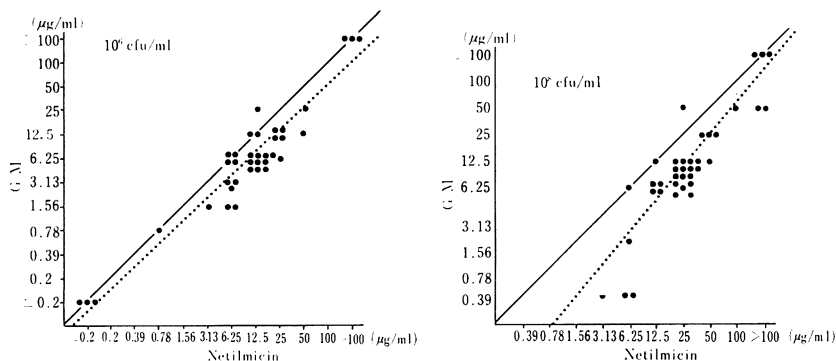
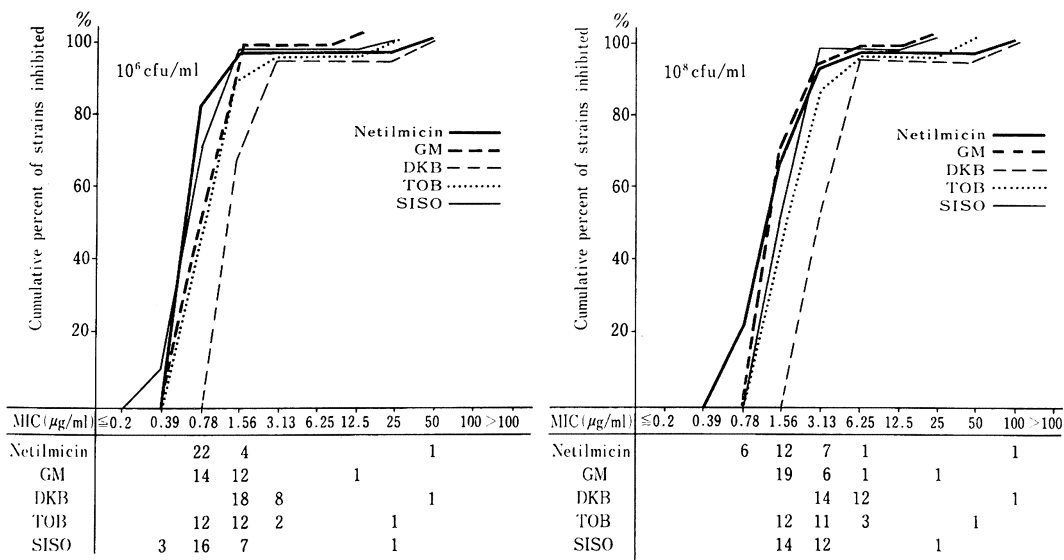


Fig. 5 MICs of Netilmicin and other aminoglycosides against respiratory pathogenic *K. pneumoniae*, 27 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml or 10^8 cfu/ml.



に、程度は異なるが、相乗効果を認めた。

(3) Netilmicin 投与中に本剤に耐性化した *P. aeruginosa* の MIC および MBC 測定成績 (Table 1)

Case No. 2 より分離された *P. aeruginosa* のうち、本剤投与前の昭和53年8月17日に分離された *P. aeruginosa* α -668 (Netilmicin 感受性菌) と本剤投与中の昭和53年8月26日に分離された *P. aeruginosa* α -674 (Netilmicin 耐性菌) の broth 希釈法による MIC, MBC 測定成績を Table 1 に示す。(本症例の臨床経過は後述の臨床例についての記載および Fig. 16 に詳述する。) 本剤に耐性化した *P. aeruginosa* α -674 は、他の AGs では Amikacin (AMK), TOB に対し明確な交差

耐性を示した。

2. 体内・臓器内濃度測定成績

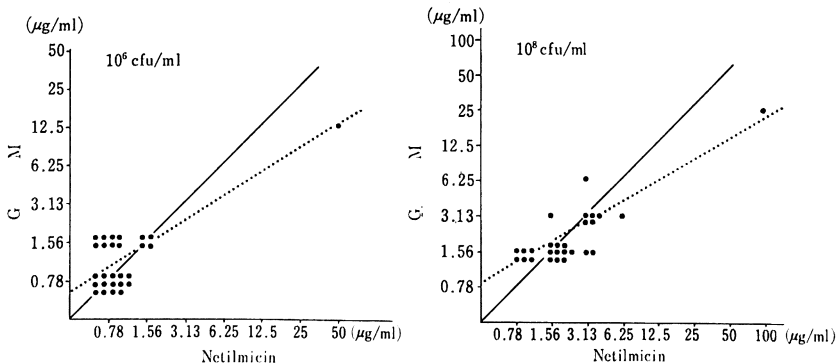
(1) ラット臓器内濃度 (Fig. 12, 13)

Netilmicin 5 mg/kg (Fig. 12) ならびに 50 mg/kg (Fig. 13) 筋注後のラット臓器内濃度推移の成績では、いずれも他臓器に比し持続的に高い腎濃度が特徴的であった。腎以外の濃度は、ほぼ exponential に減少した。Fig. 13 には本剤と SISO の同一条件下での成績を対比させてあるが、両 AGs は、各臓器ともに極めて類似の濃度推移パターンを示した。血清中半減期は、5 mg/kg 投与で30.5分 ($r=0.983$), 50 mg/kg 投与で40.8分 ($r=0.983$) であった。

Table 1 Comparative antibacterial activity of netilmicin with amikacin, dibekacin, tobramycin, gentamicin, sulbenicillin, and cefoperazone against two strains of *P. aeruginosa* by the broth dilution method. The two isolates were from the sputa of a patient with chronic broncho-bronchiolitis (Case No. 2). *P. aeruginosa* α -668, sensitive to netilmicin, was isolated on August 17, 1978 before the netilmicin treatment. *P. aeruginosa* α -674, a netilmicin-resistant strain, was isolated on August 26, 1978 during the netilmicin treatment.

Antibiotic	<i>P. aeruginosa</i> α -668 (Inoculum size: 3×10^4 cfu/ml)		<i>P. aeruginosa</i> α -674 (Inoculum size: 4×10^4 cfu/ml)	
	MIC (μ g/ml)	MBC (μ g/ml)	MIC (μ g/ml)	MBC (μ g/ml)
Netilmicin	0.39	0.78	3.13	12.5
Amikacin	0.39	0.78	3.13	3.13
Dibekacin	0.39	0.78	3.13	3.13
Tobramycin	0.39	0.39	0.78	1.56
Gentamicin	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56
Sulbenicillin	12.5	25	100	100
Cefoperazone	0.78	1.56	6.25	12.5

Fig. 6 Correlogram of MICs between Netilmicin and GM against respiratory pathogenic *K. pneumoniae*, 27 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml or 10^8 cfu/ml. The calculated least squares line (.....) and the line of equality (—) are shown.



(2) 臨床例における喀痰中濃度および局所痰中濃度測定成績 (Fig. 14, 15)

緑膿菌性呼吸器感染症 6 例のうち本剤を単独投与した 2 例について測定を行った。Case No. 1 における喀痰中濃度、局所痰中濃度、血中濃度、尿中排泄率を Fig. 14 に示す。本症例における本剤の喀痰中移行率 (最高喀痰中濃度の血中ピーク値に対する比) は 9.3% であった。また局所痰における本剤濃度は 2.0~2.7 $\mu\text{g/ml}$ と測定され、局所採痰直前の喀出痰濃度の約 3 倍の濃度であった。Case No. 2 における測定成績を Fig. 15 に示す。本症例における喀痰中移行率は、11.1% であった。

3. 臨床成績

Netilmicin 投与症例の概要を Table 2 に、また臨床検査成績を Table 3 に示す。なお Case No. 2 と Case No. 3 は同一患者における時期を異にした感染症である。

(1) 呼吸器感染症 (Case No. 1~6)

喀痰定量培養法にて *P. aeruginosa* が起炎菌と推定された 6 症例を本剤投与の対象とした。6 例中、2 例では本剤単独を点滴静注法にて投与したが、他の 4 例では主として β -lactam 剤と併用した。*P. aeruginosa* がいったん消失後、Netilmicin に耐性化して再出現した Case No. 2 ならびに *P. aeruginosa* の有意の減少が認められた Case No. 4 と Case No. 6、計 3 例では有効

Fig. 7 MICs of Netilmicin and other aminoglycosides against respiratory pathogenic *E. coli*, 11 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml or 10^8 cfu/ml.

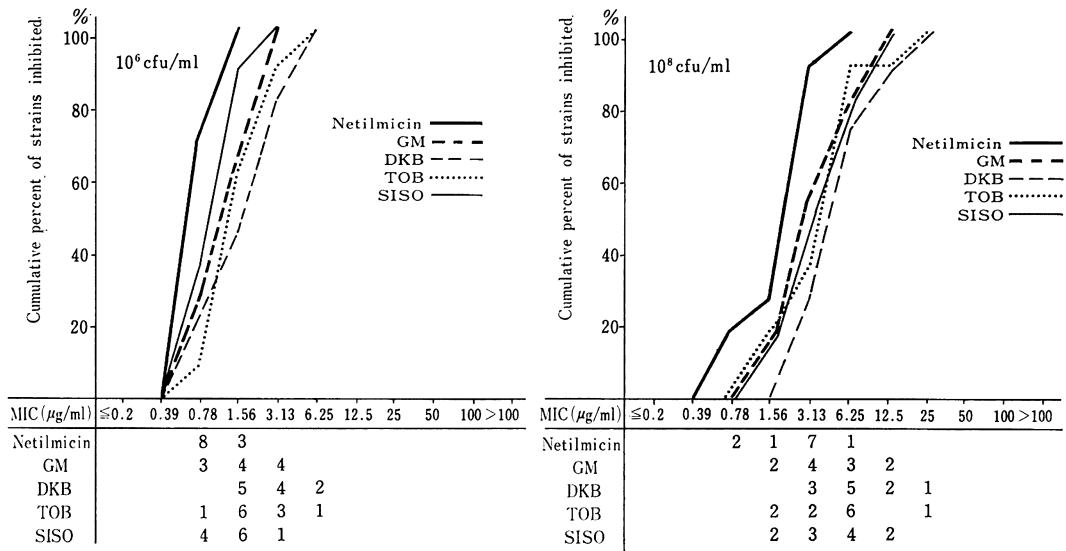


Fig. 8 Correlogram of MICs between Netilmicin and GM against respiratory pathogenic *E. coli*, 11 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml or 10^8 cfu/ml. The calculated least squares line (.....) and the line of equality (—) are shown.

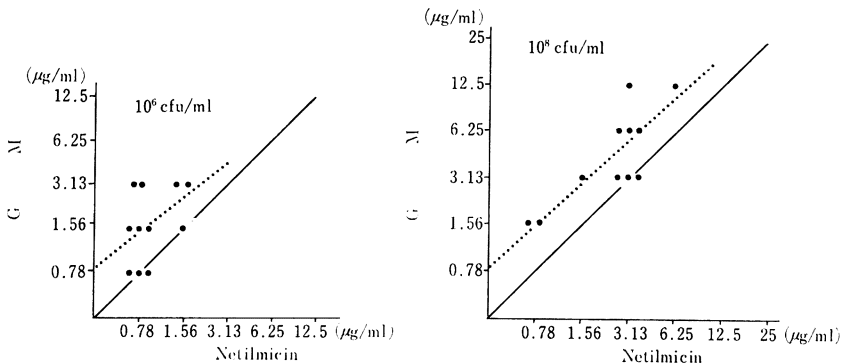


Fig. 11 Comparative activity of Netilmicin alone and with one-eighth of the MIC values of Cefoperazone and that of Cefoperazone alone and with one-eighth of the MIC values of Netilmicin again against 17 strains of *P. aeruginosa* isolated from a patient with pneumonia (Case No. 6); inoculum size, 10^6 cfu/ml.

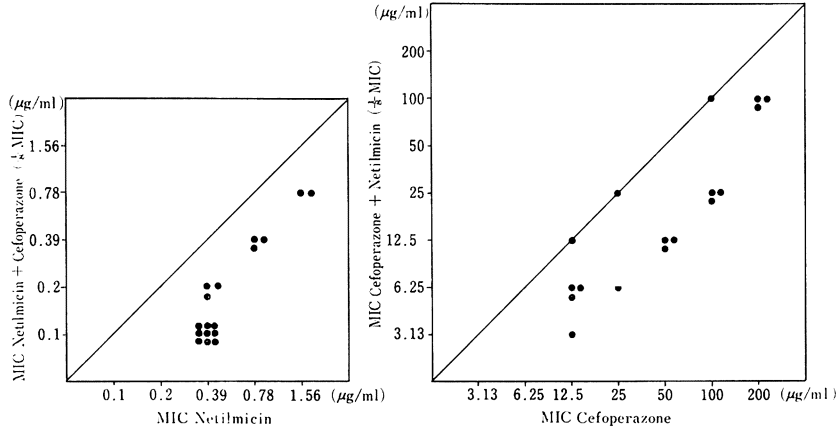
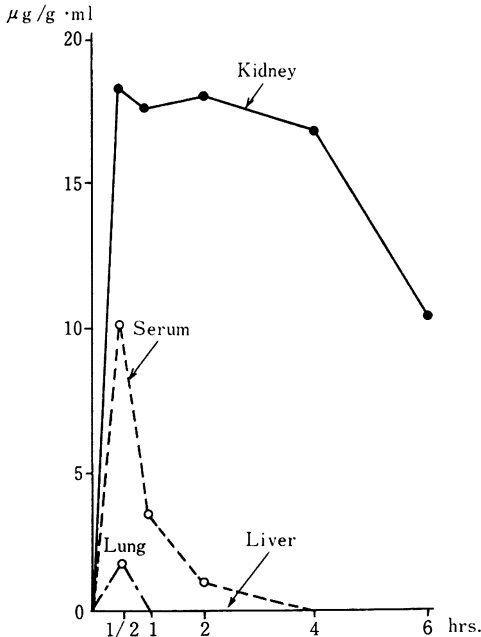


Fig. 12 Tissue concentration of Netilmicin in rats

5mg/kg-I. M. (n=3)



培養にて *P. aeruginosa* が 10^8 /ml に分離され、緑膿菌性肺炎として、11月1日、当科紹介され、入院となった。Cefoperazone 3g, 1日2回、点滴静注により、下熱が認められ、軽快したが、再発熱し、好中球増多を呈したので、*P. aeruginosa* に対しより強力な化学療法を行うため、Cefoperazone に加えて、Netilmicin 75mg, 1日2回、筋注を併用し、起炎菌 *P. aeruginosa* の減少とともに、下熱、好中球数の減少、血液ガス所見の改善（入院後初めて酸素吸入を中止することが可能となった。）、喀痰量の減少が認められたので、有効と判定した。

(2) 尿路感染症 (Case No. 7~12)

尿路感染症6例における起炎菌は、混合感染 (*A. odorans* + *K. pneumoniae*) の1症例 (Case No. 7) 以外の5症例では、すべて *E. coli* であった。全例において、起炎菌は消失ないし減少し、臨床症状の改善は著明であり、著効 (2例) または有効 (4例) と判定した。

(3) 副作用

Case No. 4 で S-GOT, S-GPT, Al-P, Case No. 7 で S-GOT の一過性上昇が認められたが、前者では併用した CTX の影響が大きく関与すると考えられ、また後者では基礎疾患 (慢性肝炎) による変動と考えられたので、全12例中、本剤による副作用および臨床検査値の変動はなかった。

考 察

抗菌化学療法剤の現況における開発の主眼は、一方で全く新たな構造を持つ化合物や醗酵生産物を追求すると同時に、従来の抗菌化学療法剤をもとにした半合成法に

といわれ通院を続けていた。昭和52年4月、咳嗽、食欲不振、全身倦怠感を訴え某医へ入院した。以後、咳嗽および喀痰が持続して認められるようになり、時々発熱を呈することもあった。昭和53年10月21日、悪寒感、 39.8°C の発熱、呼吸困難が出現し、10月24日の喀痰定量

Table 2 Clinical response to Netilmicin treatment for respiratory tract infections

Case No.	Name Age, Sex Body weight	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)
1	H. T. 62y. o., M. 65kg	Chronic broncho-bronchiolitis	None	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	3.13 0.78
2	K. M. 78y. o., F. 41.5kg	Chronic broncho-bronchiolitis	None	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml ↓ (-) ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	1.56 25
3	K. M. 78y. o., F. 41.5kg	Chronic broncho-bronchiolitis	None	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	12.5 25
4	K. Y. 56y. o., F. 33kg	Bronchiectasis	None	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml	3.13
5	T. I. 35y. o., M. 47kg	Bronchiectasis	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	3.13 3.13
6	I. I. 62y. o., M. 50kg	Pneumonia	Chronic bronchiolitis, chronic renal failure	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ ~10 ⁷ /ml	0.78 0.78
7	K. Y. 61y. o., M. 51kg	Acute cystitis	Cerebral hemorrhage, Chronic hepatitis	<i>Alcaligenes odorans</i> 10 ⁵ /ml <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁴ /ml ↓ <i>Alcaligenes odorans</i> 10 ³ /ml	
8	Y. K. 63y. o., F. 43kg	Acute pyelitis	Hyperthyroidism	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml ↓ <i>P. cepacia</i> 10 ³ /ml	1.56
9	G. M. 65y. o., M. 45kg	Acute pyelitis	Chyluria	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml ↓ (-)	3.13
10	T. K. 41y. o., F. 51kg	Acute pyelonephritis	Anemia	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml ↓ (-)	
11	K. H. 77y. o., F. 42kg	Acute pyelonephritis	CVA	<i>E. coli</i> 10 ⁴ /ml ↓ (-)	
12	K. H. 77y. o., F. 42kg	Acute pyelonephritis	CVA	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml ↓ (-)	6.25

より化学療法係数における改善, 即ち抗菌力の向上と毒性の低減化, ならびに生体内動態における改善を図ることに置かれている。このような企図のもとに現在精力的に開発が進められているのは, 特に毒性の面で優れた β -lactam 剤と抗菌力(殺菌力)の面で優れた AGs とが主体である。このうち, β -lactam 剤では, 6-APA

と 7-ACA をもとにした側鎖の修飾, さらには新 β -lactam 骨格の合成へと展開され, 最近, 広域な抗菌スペクトラム・高い抗菌力と低い毒性ならびに優れた生体内代謝安定性を持つ臨床的有用性の高い化合物が開発された^{6,7,8)}。一方, AGs の耐性機構は, 膜透過性の変化による場合もあるが, 大部分は R plasmids 由来の

(Case No. 1~6) and urinary tract infections (Case No. 7~12)

Administration of Netilmicin				Concurrent antibiotics	Clinical effect	Side effect	Remarks
Daily dose	Duration	Route	Total dose				
75 mg×2	15d.**	d. i.	2,250 mg	None	Poor	None	
75 mg×2	10d.	d. i.	1,425 mg	None	Fair	None	Allergy to PCs and CEPs
75 mg×2	20d.	d. i.	2,925 mg	LCM 0.5g×3/d. p. o. for lld.	Poor	None	Allergy to PCs and CEPs
75 mg×3	12d.	i. m.	2,700 mg	CTX 2g×2/d. d. i.	Fair	None	
100 mg×2	10d.	i. m.	2,000 mg	CFS 1g×3/d. d. i.	Fair	None	Allergy to PCs
75 mg×2	2d.	i. m.	3,525 mg	Cefoperazone 3g×2/d. d. i.	Good	None	
75 mg×2	6d.	i. m.	900 mg	None	Good	None	
75 mg×2	5d.	i. m.	750 mg	None	Good	None	
100 mg×2	5d.	i. m.	1,000 mg	None	Good	None	
75 mg×2	4d.	i. m.	750 mg	None	Excellent	None	
75 mg×1	2d.						
100 mg×2	6d.	i. m.	1,000 mg	None	Good	None	Allergy to PCs
100 mg×2	6d.	i. m.	1,100 mg	None	Excellent	None	Allergy to PCs

*: inoculum size; 10⁶ cfu/ml **: days

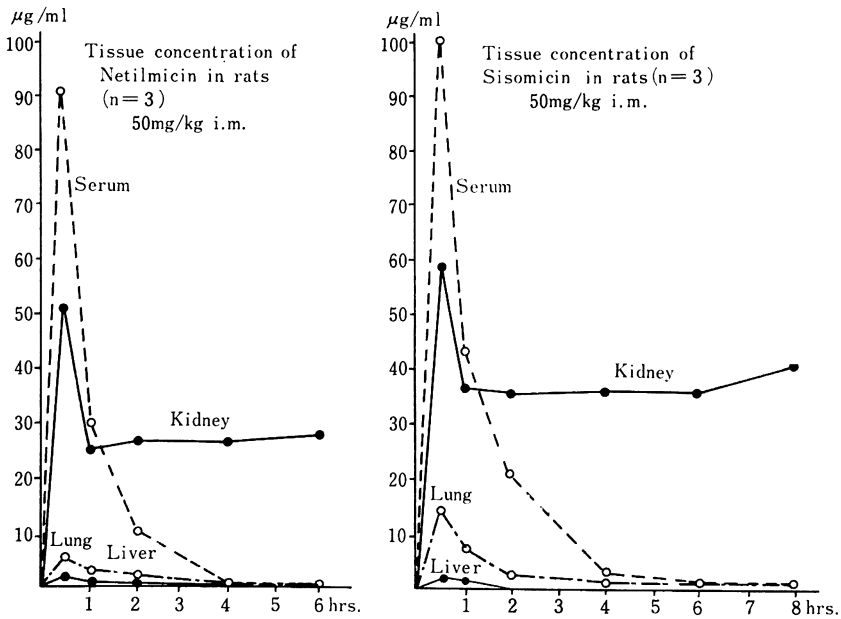
AGs 不活化酵素 (phosphotransferase, acetyltransferase, adenylyltransferase) に基因するので^{2,9)}, これらの不活化酵素に対して安定な化学構造を有する半合成 AGs が開発され, すでに本邦では DKB¹⁰⁾, AMK^{11,12)} が現在臨床応用されている。Netilmicin は, 全体的な抗菌力は合成母体である SISO より少し

劣るものの, AAC(3)(3-NH₂ の acetylation による不活化酵素), AAD(2'')(2'-OH の adenylylation による不活化酵素; ANT(2'')に同じ) などの AGs 不活化酵素を持つ耐性菌に有効であると報告されている^{1,13,14,15)}。しかしながら, これらの AGs 不活化酵素の分布には, β-lactamase の場合と同様に, 地域差の存在すること

Table 3 Laboratory findings before and after

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hgb. (g/dl)		Hct. (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		ESR (mm; 1hr)		CRP		S-GOT (mU/ml)		S-GPT (mU/ml)		AL-P (mU/ml)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	515	518	11.5	10.7	39.4	37.9	8,200	8,400	22	51	±	+	19	18	14	12	142	153
2	360	355	10.4	10.2	33.2	32.1	4,500	3,900	63	83	±	±	16	21	8	7	108	113
3	348	323	10.0	9.6	32.0	30.2	4,900	4,200	45	47	+	±	21	25	8	12	117	106
4	334	333	9.8	9.5	31.4	29.7	4,700	4,100	125	75	4+	5+	38	142	22	69	9.8*	369
5	434	416	12.2	11.8	37.5	36.1	10,400	6,000	70	55	5+	2+	14	13	8	7	100	83
6	336	301	10.2	8.3	32.5	27.6	18,400	4,300	78	105	+	+	15	16	7	7	123	142
7	385	411	13.0	14.2	36.5	41.0	8,700	8,600	105	66	>6+	2+	30	49	20	27	6.0*	6.0*
8	460	444	9.6	10.1	36.0	37.5	4,700	5,300	5	6	±	-	30	25	20	31	6.0*	5.5*
9	432	429	13.4	13.3	40.2	39.8	5,300	5,500	n. d.	n. d.	+	-	12	17	7	6	122	102
10	288	257	8.8	7.5	n. d.	27.0	18,700	5,400	n. d.	113	>6+	2+	25	16	17	14	11.5*	6.5*
11	392	356	11.9	12.1	35.5	28.7	4,700	4,100	n. d.	14	+	+	60	32	29	22	4.1*	6.5*
12	337	314	9.8	9.3	30.7	28.0	6,800	6,500	n. d.	n. d.	3+	3+	28	26	17	20	4.9*	4.6*

Fig. 13 Tissue concentration of Netilmicin compared to that of Sisomicin in rats after intramuscular injection of 50 mg/kg.



the administration of Netilmicin.

S-Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)		PaO ₂ (torr)		PaCO ₂ (torr)		AaDO ₂ (torr)		Ccr (ml/min)	
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
0.8	1.0	12	14	141	139	4.4	4.1	105	103	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.		
0.7	0.8	17	17	141	143	4.6	4.4	105	104	71.8	71.8	42.4	39.2	27.9	31.6	61.2	
0.8	0.8	19	20	142	142	4.1	4.3	107	109	79.8	77.7	38.3	43.9	24.7	20.3	60.8	64.3
0.5	0.6	12	14	140	138	5.1	4.0	105	106	66.3	60.0	39.3	31.5	37.0	52.4		
1.0	0.8	12	12	141	138	4.3	3.5	110	106	75.2	71.0	41.4	38.8	25.7	32.9		
2.4	2.0	71	25	141	135	5.6	3.5	105	100	77.0+	62.6	51.0	37.2	n. d. +	43.1		
1.2	1.1	18	11	137	143	3.9	4.0	88	98								
1.2	1.0	11	12	145	144	4.0	3.9	99	105								
0.8	0.8	11	11	138	n. d.	4.4	n. d.	103	n. d.								
2.4	3.7	31	38	137	139	4.4	5.7	104	108								
1.4	1.4	23	18	130	146	5.6	4.1	105	108								
1.0	1.3	17	12	148	145	3.7	3.2	109	107								

*: K. A. U.

** : not done

+ : Under O₂ inhalation with nasal canula, 3 l/min.

が示唆される。即ち、*P. aeruginosa* を中心に、Netilmicin の GM 耐性菌に対する *in vitro* 抗菌力の成績を比較すると、私共の成績と同様に GM 耐性と Netilmicin 耐性が完全にまたは大部分が交差したとする成績^{15,16,17)} と GM 耐性菌の半数以上¹⁸⁾ または大部分¹⁹⁾ が Netilmicin に感受性であったとする成績とが相半ばして報告されていることである。Netilmicin の GM 感受性 *P. aeruginosa* に対する *in vitro* 抗菌力は、Fig. 3, 4 に示すように、これまでの報告^{20,21)} と同様、本剤の合成母体である SISO を始め、GM, DKB, TOB の各 AGs より劣っていた。なお、これらの報告^{20,21)} によれば、AMK よりは抗菌力が強い。

本剤の生体内における動態は、Fig. 13 に示すように、ラットにおける 50 mg/kg 筋注投与時と比較すると、SISO に極めて近似である。これは、SISO の 1-N 位における ethyl 基の有無が少なくともラットの場合生体内動態には無関係であると結論できる。臨床例における本剤の血中濃度、尿中排泄、喀痰中濃度（移行率）、および気管支内（局所痰）濃度の成績からみて、本剤はこれまでに私共が検討した他の AGs^{12,22,23)} とほぼ同一の体内動態を有する AG と考えられる。本剤の排泄系が腎→尿路であることから、尿路感染症には十分な効果が期待され、私共の成績における 6 例中全例著効また

は有効の成績はこれを裏付けるものである。

症例 No. 2 は、抗菌力の面で、本剤使用中に耐性化して再出現した *P. aeruginosa* の他剤との交差耐性の存在 (Table 1) を指摘するとともに、体内動態の面で、喀痰中移行、とりわけ呼吸器感染病巣への AGs の移行に関して、従来私共が考えていた AGs の気道中分布²³⁾ とは異なる例外的な可能性を明確に示した。即ち、病巣部由来と考えられる *P. aeruginosa* に対し、本剤が投与継続中に耐性化したことは、AG である本剤が、病巣部へと移行したための結果と見做される。このことは、AGs の中で本剤のみが特異な気道分泌の動態を有するの、あるいは、本症例の感染病期、状態の関与が大きいのかは、現在のところ結論し難いが、前述のラット臓器内濃度ならびに臨床例の体内動態（血中濃度、喀痰中濃度など）の成績に関する考察からこれを推測し得るとすれば、前者の可能性は否定的である。従来より、私共は、呼吸器感染症に対する化学療法⁴⁾ における AGs の使用は、 β -lactam 剤との併用を原則とし、また、薬剤が病巣移行し難い慢性細気管支炎などでは、ドレナージ効果を図るため点滴静注法を施行してきたので、今回の *P. aeruginosa* 呼吸器感染症に対する Netilmicin の投与もこれに従って行った。第 1 の原則、本剤と β -lactam 剤との *in vitro* 併用効果に関しては、従来の

Fig. 14 Concentrations of Netilmicin in sputum and intrabronchial secretion in a patient with chronic broncho-bronchiolitis (Case No. 1).

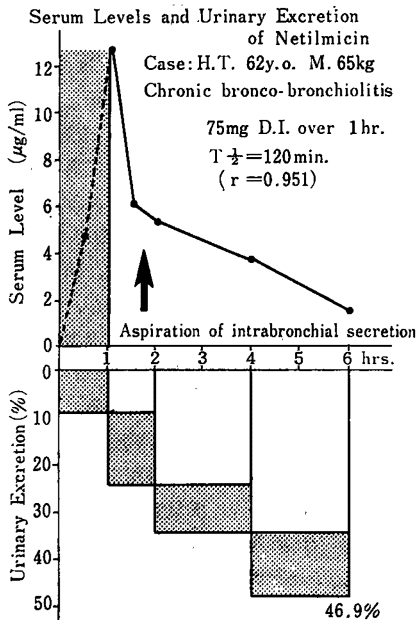
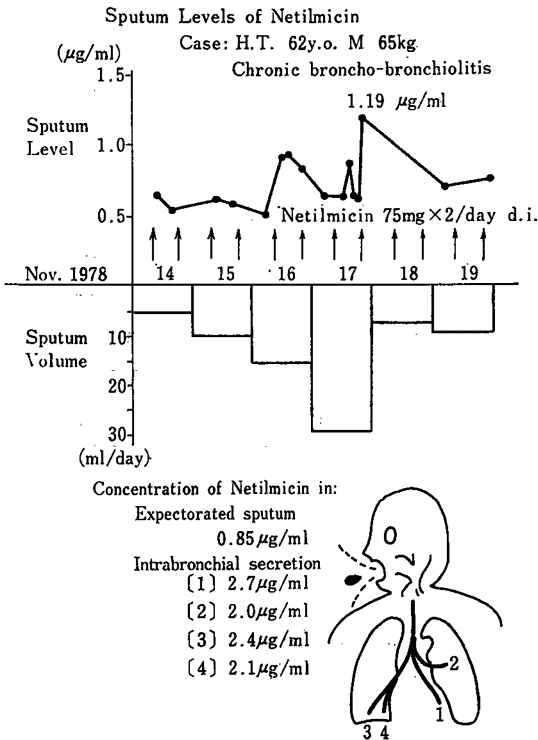
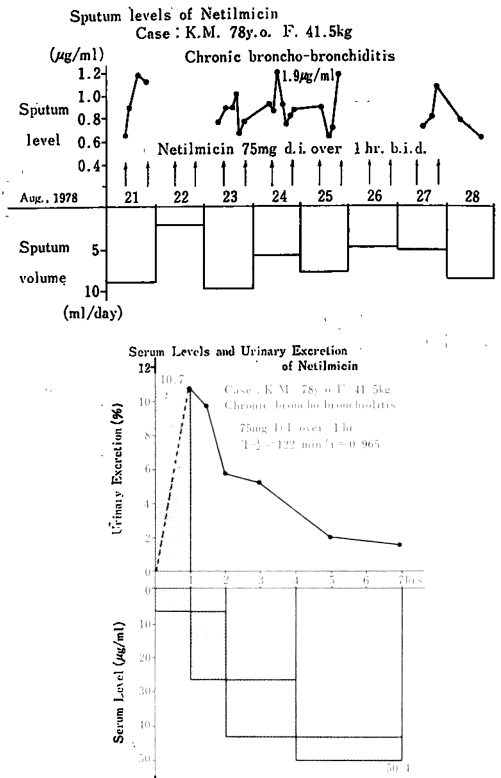
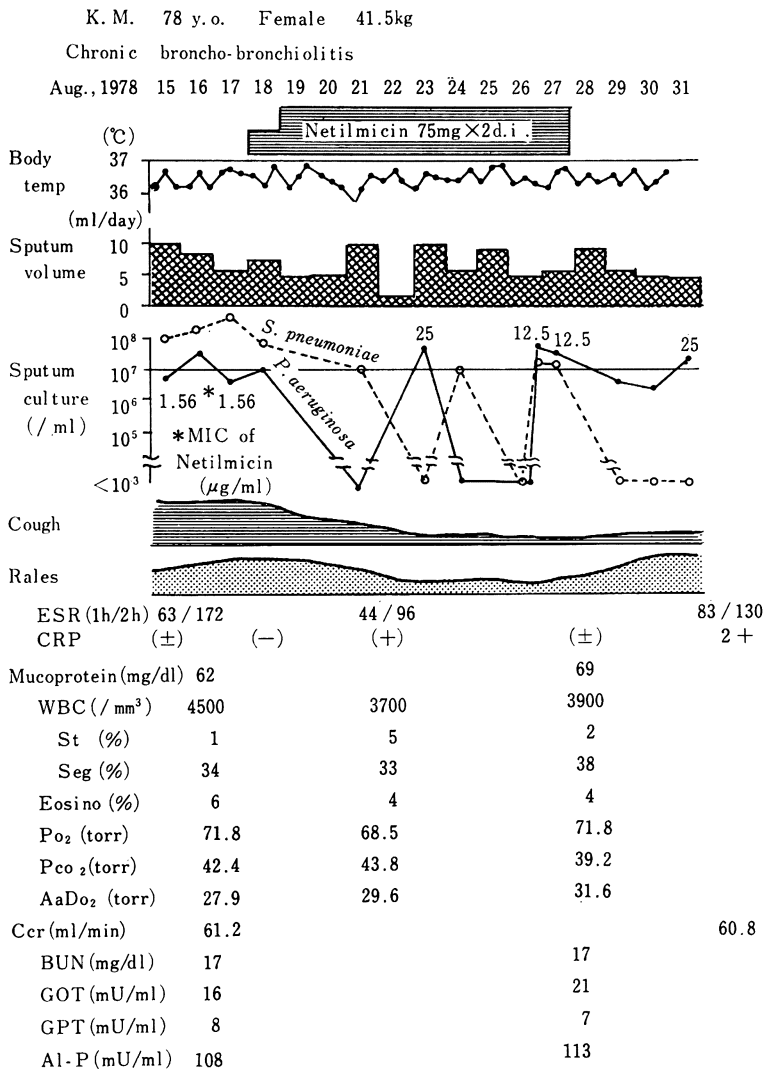


Fig. 15 Concentrations of Netilmicin in sputum in a patient with chronic bronchobronchiolitis (Case No. 2).



AGs と同様、各種グラム陰性桿菌を始め *Staphylococcus*, *S. faecalis* についても報告された。Fig. 11 に示す同一患者由来 *P. aeruginosa* 17株の場合、Cefoperazone と本剤との相乗効果の程度が菌株ごとに異なっていた。Fu & Neu の報告²⁴⁾ によれば、*P. aeruginosa* 46株中21株に carbenicillin (CBPC) と本剤による明らかな相乗効果が認められたが、その程度は CBPC と GM とによる場合に比較して弱かった。今回、*P. aeruginosa* 呼吸器感染症 3 症例に対し β -lactam 剤との併用療法を行ったところ、全例ともに有効ないしやや有効であった。いずれも難治症例であったことを考慮すれば、満足すべき結果であり、症例 No. 6 以外の症例では分離菌株と使用薬剤について *in vitro* 併用効果を確認しているわけではないが、*in vitro* における相乗作用が臨床例に反映された結果であることが示唆された。次に、慢性呼吸器感染症に対する点滴静注法の効果は、既報^{4, 25)} に示したように、明確に優れたものであることを考慮し、今回、臨床例における Netilmicin の点滴静注法について、血中濃度、尿中排泄、喀痰中濃度

Fig. 16 Clinical course of a patient with chronic broncho-bronchiolitis (Case No. 2).

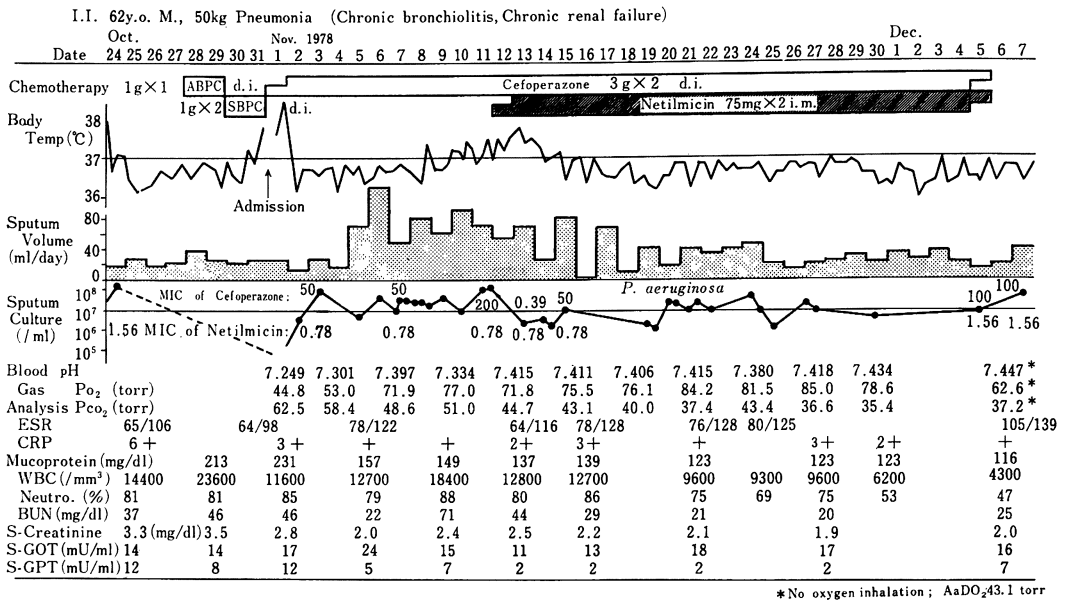


および局所痰中濃度を測定するとともに、臨床効果を検討した。筋注時の血中濃度推移と類似したパターンを得るため、点滴時間を1時間と設定して行ったが、筋注と同量でクロスオーバーさせた1時間点滴静注時の成績²⁶⁾、2 mg/kg の1時間点滴静注時の成績²⁷⁾ などを含めて考察すると、当初の設定は妥当であり、血中濃度の点から1時間を要する点滴静注は筋注と匹敵すると見做される。尿中排泄の面でも、同様である。Netilmicin を1時間点滴静注法により投与した *P. aeruginosa* 呼吸器感染症は3症例であった。全例ともに β -lactam 剤は併用しなかった。3症例中、1例がやや有効、2例が無効と判定された。前述のように β -lactam 剤との併用によって AGs の効果が相乗的に強化されることを考慮して、今後、 β -lactam と AGs、両剤の点滴静注法によってより効果的な化学療法が展開されるであろう。

このような点滴静注による併用療法を考慮した上での本剤の臨床的有用性は、現段階では結論されない。

動物実験では、神経筋遮断作用による急性毒性は SISO と同程度で GM より高いものの²⁸⁾、Netilmicin の聴器毒性および腎毒性は GM のそれらより低いと報告^{29,30,31)} されているので、臨床例でも、GM の投与量より多い本剤を投与することが可能であろうと考えられた。それによって、他の AGs とほぼ同程度ないし低い *in vitro* 抗菌力を有する本剤の化学療法係数を高める効果となるが、今回の臨床例における本剤の投与量は、1回 75 mg~100 mg、1日 2~3回と、GM の常用投与量の約2倍にて、副作用なく使用可能であった。これ以上の増量については、今後の検討を要するが、更に本剤の臨床的有用性を増す方法のひとつとして期待される。

Fig. 17 Clinical course of a patient with pseudomonal pneumonia (Case No. 6).



文 献

- 1) PERLMAN, D.: Structure-activity relationships among the semisynthetic antibiotics. Academic Press New York, Effect of structural modifications on the biological properties of aminoglycoside antibiotics containing 2-deoxystreptamine (Supplement) (Price, K. E.; J. C. Goodfrey & H. Kawaguchi) pp. 357~395, 1977
- 2) 三橋進: 薬剤耐性因子——その発見の歴史と遺伝学的意義——。Chemotherapy 27: 567~580, 1979
- 3) WEINSTEIN, M. J.; J. A. MARQUEZ, R. T. TESTA, G. H. WAGMAN, G. M. ODEN & J. A. WAITZ: Antibiotic 6640, a new *Micromonospora*-produced aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 23: 551~554, 1970
- 4) 松本慶蔵: 呼吸器感染症の化学療法。第20回日本医学会総会誌: 1187~1191, 1979
- 5) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究——インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に——。Chemotherapy 24: 1800~1807, 1976
- 6) 松本慶蔵, 他 (5施設): 呼吸器感染症を中心とする Cefoperazone (T-1551) の臨床応用に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28(S-6): 545~568, 1980
- 7) 松本慶蔵, 尖戸春美, 永武毅, 宇塚良夫, 田口幹雄, 渡辺貴和雄: 新規半合成 (syn)methoxyimino cephalosporin 剤 Ceftizoxime (FK 749) に関する基礎的・臨床的研究——インフルエンザ菌および肺炎球菌性呼吸

器感染症を中心として——。Chemotherapy 28(S-5) 447~469, 1980

- 8) MATSUMOTO, K.; Y. UZUKA & T. NAGATAKE: Clinical evaluation of 6059-S, a new active oxacephem. Program Abstr. 11 th Internation. Congr. Chemother. & 19th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Boston, abstr. no. 172, 1979
- 9) MITSUHASHI, S.: R factor. Drug resistance plasmid. University of Tokyo Press, Biochemical mechanisms of plamid-mediated resistance. (Mitsuhashi, S.; S. Yamagishi, S.; S. Yamagishi, T. Sawai & H. Kawabe) pp. 195~251, 1977
- 10) UMEZAWA, H.; S. UMEZAWA, T. TSUCHIYA & Y. OKAZAKI: 3', 4'-Dideoxy-Kanamycin B active against kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antibiotics 24: 485~487, 1971
- 11) KAWAGUCHI, H.; T. NAITO, S. NAKAGAWA & K. FUJISAWA: BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 25: 695~078, 1972
- 12) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行雄, 宇塚良夫, 本田一陽, 西岡きよ: Amikacin (BB-K 8) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 23: 2073~2079, 1975
- 13) KABINS, S. A.; C. NATHAN & S. COHEN: *In vitro* comparison of netilmicin, a semisynthetic derivative of sisomicin, and four other aminoglycoside antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 10: 139~145, 1976

- 14) PHILLIPS, I.; A. SMITH & K. SHANNON: Antibacterial activity of netilmicin, a new aminoglycoside antibiotic, compared with that of gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 402~406, 1977
- 15) DEVAUD, M.; F. H. KAYSER & U. HUBER: Resistance of bacteria to the newer aminoglycoside antibiotics: An epidemiological and enzymatic study. *J. Antibiotics* 30: 655~664, 1977
- 16) DHAWAN, V.; E. MARSO, W. J. MARTIN & L. S. YOUNG: *In vitro* studies with netilmicin compared with amikacin, gentamicin, and tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 64~73, 1977
- 17) BRIEDIS, D. J. & H. J. ROBSON: Comparative activity of netilmicin, gentamicin, amikacin, and tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 529~597, 1976
- 18) STEWART, D.; G. P. BODEY & B. LEBLANC: *In vitro* studies of netilmicin, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 1017~1020, 1977
- 19) MEYER, R. D.; L. L. KRAUS & K. A. PASIECZNIK: *In vitro* susceptibility of gentamicin-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* to netilmicin and selected aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 677~681, 1976
- 20) FU, K. P. & H. C. NEU: *In vitro* study of netilmicin compared with other aminoglycoside. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 526~534, 1976
- 21) EICKHOFF, T. C. & J. M. EHRET: *In vitro* activity of netilmicin compared with gentamicin, tobramycin, amikacin, and kanamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 791~796, 1977
- 22) 松本慶蔵, 他 (4施設): Tobramycin に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 23: 915~928, 1975
- 23) 鈴木寛, 松本慶蔵, 宇塚良夫, 野口行雄, 玉置公俊, 羅士易, 永武毅, 井手政利, 木村久男: Sisomicin に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 26(S-3): 178~189, 1978
- 24) FU, K. P. & H. C. NEU: *In vitro* synergistic effect of netilmicin, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 511~518, 1976
- 25) 松本慶蔵, 横山紘一, 荒井澄夫, 西岡きよ, 中村隆: 難治性呼吸器感染症と重症細菌性感染症の化学療法. PC系抗生物質と Cephalosporin C 系抗生物質の大量点滴療法. I) 基礎的研究. *最新医学* 25: 1915~1921, 1972
- 26) YAP, B-S.; D. STEWART & G. P. BODEY: Clinical pharmacology of netilmicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 717~720, 1977
- 27) LUFT, F. C.; D. R. BRANNON, L. L. STROPES, R. J. COSTELLO, R. S. SLOAN & D. R. MAXWELL: Pharmacokinetics of netilmicin in patients with renal impairment and in patients on dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 403~407, 1978
- 28) MILLER, G. H.; G. ARCIERI, M. J. WEINSTEIN & J. A. WAITZ: Biological activity of netilmicin, a broad-spectrum semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 827~836, 1976
- 29) LUFT, F. C.; M. N. YUM & S. A. KLEIT: Comparative nephrotoxicities of netilmicin and gentamicin in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 845~849, 1976
- 30) BOWMAN, R. L.; F. J. SILVERLATT & G. I. KALOYANIDES: Comparison of the nephrotoxicity of netilmicin and gentamicin in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 474~478, 1977
- 31) IGARASHI, M.; J. K. LEVY & J. JERGER: Comparative toxicity of netilmicin and gentamicin in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J. Infect. Dis.* 137: 476~480

CLINICAL, BACTERIOLOGICAL, AND PHARMACOKINETIC EVALUATION
OF NETILMICIN, A NEW SEMISYNTHETIC AMINOGLYCOSIDE ANTI-
BIOTIC, IN RESPIRATORY INFECTIONS WITH THE SPECIAL
REFERENCE TO PSEUDOMONAL CHRONIC RESPIRATORY INFECTIONS

KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO, YUKIO NOGUCHI
TSUYOSHI NAGATAKE, MASATOSHI IDE, TERUYUKI MIYAZAKI,
YOSHIO UZUKA and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine,
Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Netilmicin, a new semisynthetic aminoglycoside derived by ethylation of the 1-*N* position of the deoxy-streptamine ring of sisomicin, was tested *in vitro* with respiratory pathogenic organisms, using the agar dilution method to determine the minimum inhibitory concentrations. Netilmicin was more active *in vitro* against *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* species than the other broad-spectrum aminoglycoside antibiotics tested, i. e., gentamicin, tobramycin, dibekacin, and sisomicin; it was less active against *Pseudomonas aeruginosa* than the other aminoglycosides tested. All the gentamicin-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter* species were resistant also to netilmicin. Synergy of netilmicin with cefoperazone could be demonstrated against respiratory isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.

Concentrations of netilmicin in serum, kidney, liver, and lung were measured with bioassay using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the test organism. Accumulation of netilmicin occurred in the kidney; similar results were obtained with sisomicin.

Netilmicin at a dose of 75 mg was infused intravenously over 60 min into the two patients with chronic broncho-bronchiolitis. The peak serum concentrations of the patients were 12.8 $\mu\text{g/ml}$ and 10.7 $\mu\text{g/ml}$, the serum half-lives being 120 min and 122 min, respectively. The cumulative urine recoveries of netilmicin expressed as a percentage of the administered dose were 46.9% at 6h and 50.4% at 7h after the administration of netilmicin, respectively. The ratios of maximum sputum level to peak serum concentration were 9.3% and 11.1%, respectively, in the two patients. In one of them, the intrabronchial levels of netilmicin were ranged from 2.0 to 2.7 $\mu\text{g/ml}$, which were approximately threefold higher than the expectorated sputum level of netilmicin.

Six pseudomonal respiratory infections and six gram-negative bacillary urinary tract infections were subjected to clinical evaluation of netilmicin. Four respiratory infections were treated with combination of netilmicin and either cefotaxime, cefoperazone, cefsulodin, or lincomycin. Clinical responses were good in one, fair in three, and poor in two of six respiratory infections; an excellent or good clinical response was observed in all of six urinary tract infections. No adverse effects were observed in 12 cases in this series.

The data indicate that netilmicin is one of the most effective and useful broad-spectrum aminoglycoside antibiotics for the treatment of respiratory bacterial infections.