

## 外科領域における Netilmicin の臨床使用成績

藤本 幹夫・上田 隆美・酒井 克治

大阪市立大学医学部外科学第2教室

川畑 徳幸

芦原病院外科

土居 進

大阪市立北市民病院外科

沢田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

佐々木武也

藤井寺市立道明寺病院外科

政田 明德・川島 正好

城東中央病院外科

新しいアミノ配糖体系抗生剤 Netilmicin を外科領域の感染症に使用するとともに、本剤投与後の体内濃度を測定した。

健康成人3人に本剤 75 mg を筋注したのちの血清中濃度は、1時間後にピーク値平均 13.17  $\mu\text{g/ml}$  を示した。12時間までの尿中排泄率は平均 41.64%であった。

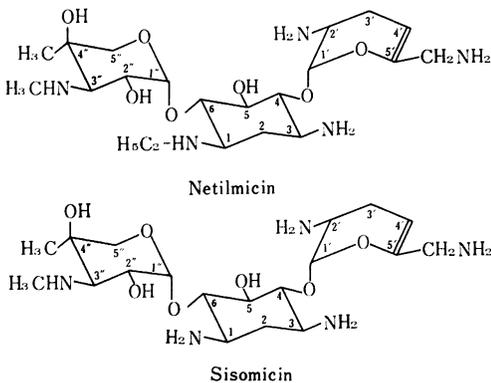
外科領域の感染症 19例に本剤を使用した。本剤1回投与量は 75~100 mg で、これを1日2~3回筋注した。臨床効果は著効3、有効12、やや有効1、無効3となり、有効率は78.9%であった。分離菌別臨床効果を見ると、*E. coli* 8例中6例、*Klebsiella* 6例中6例、*P. aeruginosa* 6例中4例に有効で、細菌学的効果もすぐれていた。

本剤投与中にみられた副作用として、耳鳴が1例みられたが、投与中止により消失した。臨床検査値上、BUN 値の上昇1例、GOT、GPT、Al-p 値の上昇2例がみられたが、いずれも軽度であった。

## はじめに

Netilmicin は米国ジェリング社で開発された新しいアミノ

Fig. 1 Chemical structure of Netilmicin and Sisomicin



配糖体系抗生剤で、Gentamicin C<sub>1a</sub> の構造異性体である Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化してえられた半合成剤である。

(Fig. 1)

本剤は速効性の殺菌作用をもち、グラム陽性菌ならびにグラム陰性桿菌に対して Gentamicin とほぼ同等の抗菌力を有するうえに他のアミノ配糖体耐性菌にも抗菌力を示す。しかも耳毒性、耳毒性は他のアミノ配糖体、例えば Gentamicin、Amikacin、Sisomicin などに比べて少ないといわれている。

われわれは本剤を使用する機会を得たので、体内濃度を測定したほか臨床試験を行ったので、その結果をあわせて報告する。

## I. 体内濃度

## 方法

健康成人ならびに臨床例を用いて本剤の血清中濃度および尿中排泄量を測定した。検定用菌として *B. subtilis*

Table 1 Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) after intramuscular injection of 75 mg of Netilmicin

Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Time	1/2°	1°	2°	4°	6°	8°	12°
R. O.	43	♂	71		10.0	7.0	5.6	4.05	3.1	2.45	1.56
K. M.	34	♂	53		7.8	10.5	7.8	11.5	2.2	1.15	0.94
T. K.	29	♂	65		21.0	22.0	18.0	8.6	2.8	1.14	0.66
Average					12.93	13.17	10.47	8.05	2.7	1.58	1.05

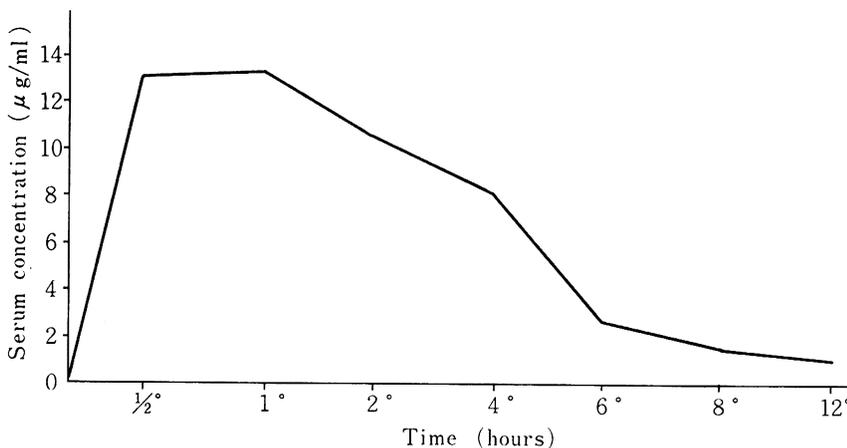
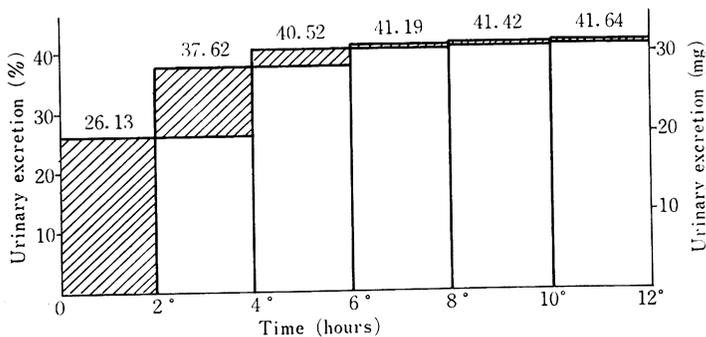


Table 2 Urinary excretion after intramuscular injection of 75 mg of Netilmicin

Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Time	0-2°	2-4°	4-6°	6-8°	8-10°	10-12°	Total mg (%)
R. O.	43	♂	71		39.9	18.4	1.9	1.02	0.12	0.5	61.84 (82.45)
K. M.	34	♂	53		7.65	1.96	1.58	trace	trace	trace	12.18 (16.24)
T. K.	29	♂	65		11.25	4.5	3.05	0.48	0.4	trace	19.68 (26.24)
Average				mg %	19.6 (26.13)	8.62 (11.49)	2.18 (2.90)	0.5 (0.67)	0.17 (0.23)	0.17 (0.22)	31.23 (41.64)



ATCC 6633 株を用い、薄層平板カップ法で測定した。血清の希釈にはモニター I 液を、尿の希釈には pH 7.2 phosphate buffer 液を使用した。

### 結 果

#### (1) 血清中濃度 (Table 1)

健康成人 3 人に本剤 1 回 75 mg を筋注した後の血清中濃度は、1 時間後にピーク値平均 13.17  $\mu\text{g/ml}$  を示し、その後は比較的長く血中にとどまり、12 時間後にも平均 1.05  $\mu\text{g/ml}$  が測定された。

#### (2) 尿中排泄 (Table 2)

同時に測定された尿中排泄量にはばらつきがみとめられたが、12 時間までの排泄率は平均 41.64% であった。なお、低値を示した 2 例の腎機能には特に異常をみとめていない。

#### (3) 臨床例での血清中濃度

本剤 1 回量 75 mg を朝夕 2 回 12 時間毎に筋肉内投与されている患者 (症例 18) について 4 日目と 7 日目の朝に筋注した時の血清中濃度を測定した。その結果投与前値がわずかながら測定され、しかも 7 日目の筋注後 1 時間目の血清中濃度が 19.5  $\mu\text{g/ml}$  とやや高値となっていた。(Fig. 2)

## II. 臨床成績

### 対象および方法

われわれは本剤を外科領域の感染症 19 例に使用した。そのうちわけは術後呼吸器感染症 3 例、胆のう炎 1 例、腹膜炎 2 例、腹壁膿瘍 4 例、肛門膿瘍 3 例、術後創感染 2 例、敗血症 2 例、感染瘻孔および腎盂腎炎の各 1 例で

Fig. 2 Serum levels after intramuscular injection of 75 mg of Netilmicin in patient administered at every 12 hours

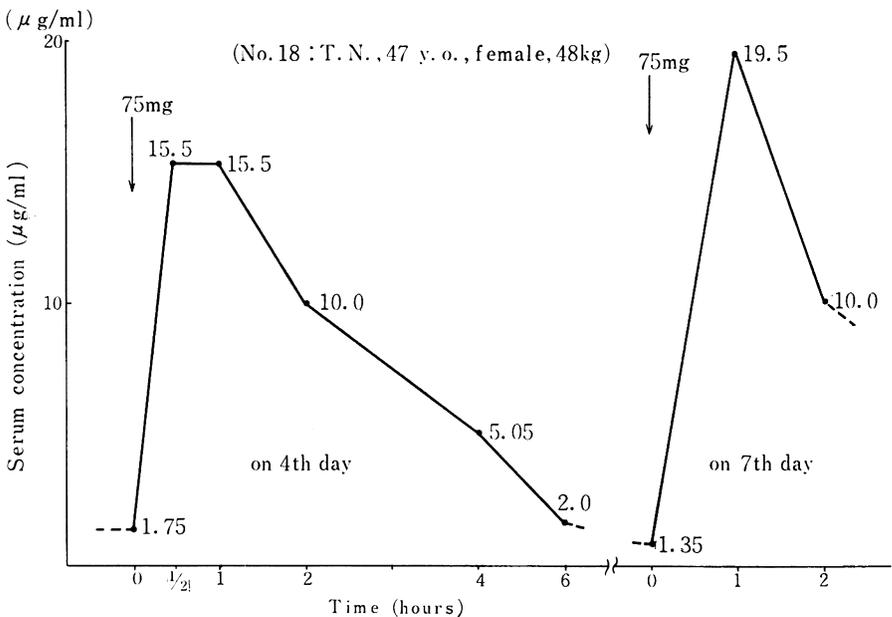


Table 3 Criteria for evaluating effectiveness of agent on infections in the field of surgery

- Excellent: The principal symptoms and signs disappeared completely within 5 days after onset of the treatment.
- Good : More than half of the symptoms and signs disappeared within 7 days after onset of the treatment.
- Fair : Any one of the symptoms and signs disappeared within 14 days after onset of the treatment.
- Poor : Either none of the symptoms and signs disappeared or their aggravation was observed after 14 days.

Table 4 Clinical effects of Netilmicin on infections in the field of surgery

Case	Age	Sex	Disease	Organisms isolated (MIC $\mu\text{g/ml}$ )	Sensitivity (Disc)			Dosage schedule		Clinical course	Evaluation	Side effect
					GM	TOB	AMK	Daily dose (mg)	Duration (day)			
1 K. S.	61	M	Pyothorax after esophagectomy	<i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i> <i>P. aeruginosa</i>	## +	## -	## -	75 $\times$ 2	7	1,050	Fever and purulent discharge persisted and organisms unchanged	poor GOT 56 $\rightarrow$ 181 $\rightarrow$ 32 GPT 55 $\rightarrow$ 144 $\rightarrow$ 27 Tinnitus
2 T. M.	56	F	Pneumonia after mastectomy	<i>K. pneumoniae</i> <i>Acinetobacter</i>	## ##	## ##	## ##	100 $\times$ 2	10	2,000	On 4th day, fever subsided and pulmonary shadow in chest x-ray finding disappeared	good none
3 T. K.	60	M	Pneumonia after esophagectomy	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i>	## ##	## -	## -	75 $\times$ 2	10	1,500	In chest x-ray finding, pulmonary shadow became better and organisms decreased	good none
4 Y. K.	60	M	Acute cholecystitis	unknown				75 $\times$ 2	7	1,050	On 2nd day, pain and fever disappeared	excellent none
5 N. M.	45	F	Peritonitis due to pancreatitis	<i>P. morgani</i> <i>P. aeruginosa</i>	## ##	## ##		75 $\times$ 2	11	1,650	On 5th day, fever and purulent discharge disappeared. On 7th day, organisms disappeared	good none
6 Y. Y.	46	F	Peritonitis after gastrectomy	<i>P. aeruginosa</i> (3.12) <i>E. coli</i> (3.12)	## ##			75 $\times$ 2	19	2,850	On 5th day, purulent discharge subsided and organisms disappeared	good none
7 T. U.	24	F	Abdominal wall abscess after appendectomy	<i>E. coli</i> (3.12)	##	##		75 $\times$ 2	7	1,050	On 4th day, fever subsided but purulent discharge persisted. Organisms decreased	good none
8 K. T.	53	M	Abdominal wall abscess after appendectomy	<i>P. mirabilis</i>	##			75 $\times$ 2	5	750	On 3rd day, purulent discharge and organisms disappeared	excellent none
9 S. O.	54	F	Abdominal abscess due to colon cancer	<i>E. coli</i> <i>P. morgani</i> (12.5) <i>Citrobacter</i> (0.39)	## ## ##	## ## ##		75 $\times$ 2 100 $\times$ 2	5 10	2,750	Purulent discharge slightly decreased. Organisms replaced ( <i>Pseudomonas</i> )	fair none

(Continued)

Case	Age	Sex	Disease	Organisms isolated (MIC µg/ml)	Sensitivity (Disc)			Dosage schedule		Clinical course	Evaluation	Side effect	
					GM	TOB	AMK	Daily dose (mg)	Duration (day)				Total dose (mg)
10 H. I.	44	M	Abdominal wall abscess after gastrectomy	<i>P. aeruginosa</i>	##	##	##	100 × 2	8	1,600	Purulent discharge and fever persisted and organisms unchanged	poor	GOT <sub>59→95</sub> GPT <sub>47→76</sub> A.L.P. <sub>22→35</sub>
11 S. K.	78	M	Wound infection after rectal amputation	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> (3.12)	## ##		+ ##	75 × 2 75 × 3	3 6	1,850	On 7th day, purulent discharge and organisms disappeared	good	none
12 M. N.	62	M	Wound infection after rectal amputation	<i>E. coli</i>	##			75 × 2	15	2,175	Purulent discharge persisted and <i>Ps. aeruginosa</i> appeared	poor	none
13 T. M.	56	F	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. morgani</i>	## ## ##		## ## ##	75 × 2	8	1,200	On 7th day, purulent discharge and organisms disappeared	good	none
14 K. Y.	60	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i>	## ##		## ##	75 × 2	10	1,500	On 5th day, inflammatory signs disappeared but purulent discharge persisted	good	none
15 N. A.	58	M	Periproctal abscess	<i>K. aerogenes</i> (1.56) <i>E. coli</i> (6.25)	## +		## ##	75 × 2	12	1,800	Purulent discharge persisted but organisms decreased	good	none
16 T. Y.	29	M	Infectious fistula of bilateral axilla	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	## +		+ -	75 × 2	7	1,050	Purulent discharge disappeared at right side and decreased at left side	good	none
17 K. T.	70	F	Pyelonephritis (lung tuberculosis)	<i>P. mirabilis</i> (6.25) <i>E. coli</i> (25.0) <i>P. morgani</i> (1.56)	## ## ##		- ## -	75 × 3	14	3,150	On 3rd day, fever subsided, but relapsed after 15 days	good	BUN <sub>18→24</sub>
18 T. N.	47	F	Sepsis (breast cancer)	<i>Klebsiella</i>	##		##	75 × 2	10	1,500	Low grade fever persisted but organisms disappeared	good	none
19 F. S.	65	F	Sepsis (breast cancer)	<i>Klebsiella</i>	##		##	100 × 2	5	1,000	On 5th day, fever and organisms disappeared	excellent	none

あった。本剤1回投与量を75~100 mgとし、これを1日2~3回筋注した。したがって1日投与量は150~225 mgとなる。投与期間は5~19日間、総投与量は最高3,150 mgであった。

臨床効果の判定はTable 3のような効果判定基準にのっとり、主治医をまじえた9名の医師の合議の上で決定された。

### 成績

臨床効果は、著効3例、有効12例、やや有効1例、無効3例となり、著効・有効を含めた有効率は78.9%であった。(Table 4)

疾患別に臨床効果をみるとTable 5のように、腹膜炎2例、肛門膿瘍3例、敗血症2例および胆のう炎、感染瘻孔、腎盂腎炎の各1例は全て有効であった。その他

Table 5 Classification of responses on clinical cases with infections in the field of surgery

Disease	No. of Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)
Respiratory tract infection	3		2		1	2/3
Cholecystitis	1	1				1/1
Peritonitis	2		2			2/2
Abdominal wall abscess	4	1	1	1	1	2/4
Wound infection	2		1		1	1/2
Infectious fistula	1		1			1/1
Periproctal abscess	3		3			3/3
Pyelonephritis	1		1			1/1
Sepsis	2	1	1			2/2
Total	19	3	12	1	3	15/19 (78.9)

Table 6 Clinical effects according to the daily dosage administered

Daily dosage (mg)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)
75 × 2	13	2	9		2	11/13 (84.6)
75 × 2 75 × 3	1		1			1/1
75 × 2 100 × 2	1			1		0/1
75 × 3	1		1			1/1
100 × 2	3	1	1		1	2/3 (66.7)

呼吸器感染症 3 例中 2 例, 腹壁膿瘍 4 例中 2 例, 創感染 2 例中 1 例に効果がみとめられ, 本剤の守備範囲の広さがうかがわれた。

1 日投与量別の効果をみると, Table 6 のごとく 75 mg 1 日 2 回投与群が大部分を占め, 他の投与群が少ないので dose response があるかどうか明らかでない。

分離菌別臨床効果をみると, *E. coli* 8 例中 6 例, *Klebsiella* 6 例中 6 例, *P. aeruginosa* 6 例中 4 例, *P. morgani* 4 例中 3 例, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* などの全例に有効であった。(Table 7)

ところが, これを分離菌別細菌学的効果の面からみると, *E. coli*, *Proteus* 属, *Enterobacter* に対しては消

Table 7 Clinical effects of Netilmicin on organisms

Clinical isolates	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)
<i>S. aureus</i>	1				1	0/1
<i>Streptococcus</i>	1		1			1/1
<i>Enterococcus</i>	2		1		1	1/2
<i>E. coli</i>	8		6	1	1	6/8 (75.0)
<i>Klebsiella</i>	5	1	5			6/6
<i>P. mirabilis</i>	2	1	1			2/2
<i>P. morgani</i>	4		3	1		3/4 (75.0)
<i>P. aeruginosa</i>	6		4		2	4/6 (66.7)
<i>Citrobacter</i>	1			1		0/1
<i>Enterobacter</i>	2		2			2/2
<i>Acinetobacter</i>	1		1			1/1

Table 8 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated	Suppressed	Unchanged	Replaced	Response rate (%)
<i>S. aureus</i>	1			1		0/1
<i>Streptococcus</i>	1		1			0/1
<i>Enterococcus</i>	2	1		1		1/2
<i>E. coli</i>	8	2	2		4	6/8 (75.0)
<i>Klebsiella</i>	5	4	2			4/6 (66.7)
<i>P. mirabilis</i>	2	1			1	2/2
<i>P. morgani</i>	4	2			2	4/4
<i>P. aeruginosa</i>	6	3		2	1	4/6 (66.7)
<i>Citrobacter</i>	1				1	1/1
<i>Enterobacter</i>	2				2	2/2
<i>Acinetobacter</i>	1	1				1/1

$$\text{Response rate} = \frac{\text{Eradicated} + \text{Replaced}}{\text{No. of strains}}$$

失率もすぐれている反面菌交代が多くみとめられた (Table 8)。

副作用

本剤投与中に耳鳴を訴えたものが1例にみとめられた。本例では本剤投与後3日目より一過性に耳鳴がみられた。7日目に本剤投与を中止したが、耳鳴の増悪はみられず、中止後すみやかに消失した。

本剤投与前後の臨床検査値の変化は Fig. 3 に示した。このうち1例に BUN 値の軽度上昇がみとめられ、2例に GOT, GPT, Al-p 値の上昇がみられた。これら症例はすでに他剤で治療をうけていたものであり、肝機能障害のみられた2例は大量の輸血をうけていたので、本剤による影響かどうかは不明である。しかも、本剤投与終了後には全例とも正常値に復帰した。

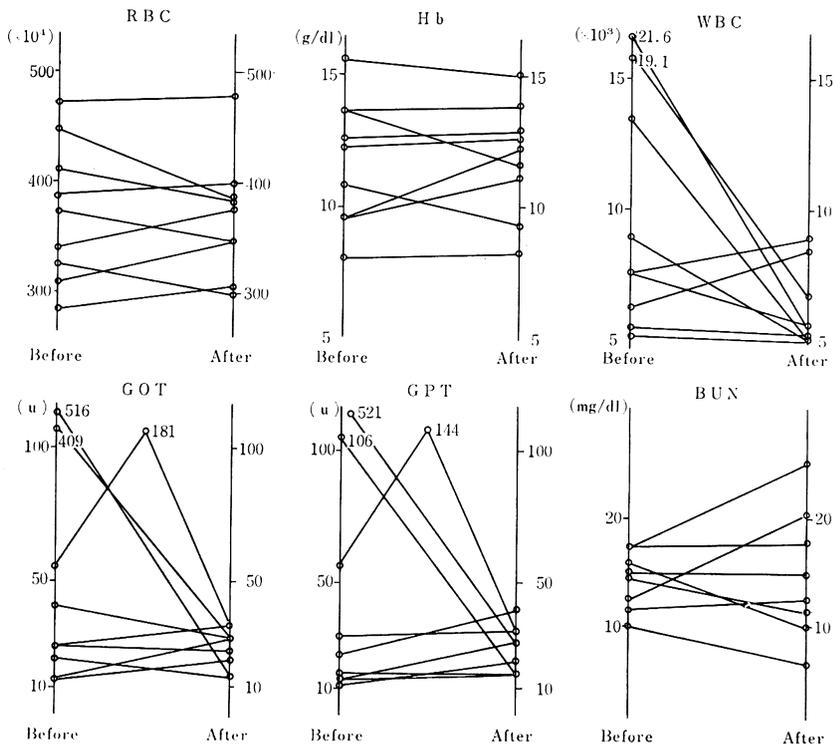
考 按

近年、 $\beta$ -lactam 系抗生剤が多用されるようになった結果、これらに耐性を示す *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*, インドール産生 *Proteus* 属などによる弱毒菌感染症、いわゆる opportunistic infection が急増している。アミノ配糖体系抗生剤はこのような弱毒菌に対

してすぐれた抗菌力を有しているのに、その必要性が高まりつつあるが、本系薬剤のもつ腎毒性ならびに耳毒性 (第8脳神経障害) が過大評価されたためか、その使用は限定されている。新しく開発された Netilmicin は抗菌力の点では Gentamicin とほぼ同等であるが、*P. aeruginosa* に対して従来のアミノ配糖体と異なる耐性パターン (3位のアミノ基の acetylation および2'位の水酸基の adenylation による不活化に抵抗を示す) を持ち、しかも腎毒性や耳毒性がきわめて弱いといわれている。実際、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」の報告でも、耳鳴、めまいを訴えたものは0.5%、BUN、血清クレアチニン値の上昇がみられたものは0.8%にすぎなかった。われわれが治験した19例中耳鳴1例、BUN値上昇1例がみられたが、本剤投与終了後にはすみやかに正常に復帰した。このように本剤は安全性の高い薬剤であるといえる。勿論全く副作用がないわけではないので、過剰投与は慎むべきであることはいうまでもない。

さて、本剤の臨床効果を見ると、われわれが治験した19例では有効率78.9%がえられた。これは以前にわれわれが治験したアミノ配糖体系抗生剤の臨床成績一

Fig. 3 Influences of Netilmicin on clinical laboratory examination



Gentamicin 27例中 57.7%, Dibekacin 11例中81.8%, Tobramycin 24例中 58.3%, KW-1062 16例中68.6%, Sisomicin 18例中 72.2%—に比してかなりよい成績といえる。

以上、本剤は抗菌力が広い上に、副作用が少ないのですぐれた治療効果が期待される。

#### 文 献

- 1) BOWMAN, R. N.; F. J. SILVERBLATT & G. J. KALOYANIDES: Comparison of the nephrotoxicity of netilmicin and gentamicin in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12(4): 474~478, 1977
- 2) CHADWICK, P.; S. SALMON & B. TAYLOR: Activity of netilmicin compared with those of gentamicin and tobramycin against Enterobacteria and *Pseudomonas aeruginosa* *Antimicrob. Agents Chemother.* 12(3): 301~307, 1977
- 3) 藤本幹夫, 上田隆美, 平尾智, 酒井克治: 外科的感染症に対する Tobramycin の臨床使用経験. *Chemotherapy* 23: 1195~1200, 1975
- 4) 藤本幹夫, 上田隆美, 平尾智, 酒井克治: 外科領域における Gentamicin の臨床使用成績. *Jap. J. Antibiotics* 29: 273~282, 1976
- 5) 藤本幹夫, 森本 健, 上田隆美, 平尾智, 酒井克治, 白羽弥右衛門, 政田明德: 外科領域における Sisomicin の臨床試用成績. *Chemotherapy* 26(S-3): 221~226, 1978
- 6) 川畑徳幸, 白羽弥右衛門, 沢田 晃, 佐々木武也, 前田貞邦: 外科領域における DKB 治療経験. *Chemotherapy* 22: 884~887, 1974
- 7) 白羽弥右衛門, 酒井克治, 藤本幹夫, 上田隆美, 平尾智, 川畑徳幸, 土居 進: 外科領域における KW-1062 の使用経験. *Chemotherapy* 25: 2122~2127, 1977
- 8) 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

## CLINICAL EXPERIENCE WITH NETILMICIN IN SURGICAL INFECTIONS

MIKIO FUJIMOTO, TAKAMI UEDA and KATSUJI SAKAI

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

NORIYUKI KAWABATA

Department of Surgery, Ashihara Hospital

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

TAKEYA SASAKI

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

AKINORI MASADA and MASAYOSHI KAWASHIMA

Department of Surgery, Joto-chuo Hospital

Netilmicin, a new semisynthetic aminoglycoside, is a 1-N-ethyl-Sisomicin derived from *Micromonospora inyoensis*. Its antimicrobial spectrum is similar to that of gentamicin. Animal studies indicate that netilmicin is less ototoxic and nephrotoxic than gentamicin.

The drug was administered to 19 patients with surgical infections, such as respiratory tract infections, cholecystitis, peritonitis, abdominal wall abscess, infectious fistula, wound infections, periproctal abscess, urinary tract infection and sepsis.

The results obtained were excellent in 3, good in 12, fair in 1 and poor in 3 patients (efficacy rate: 78.9%). Particularly satisfactory results were seen in peritonitis, periproctal abscess and sepsis.

Among untoward side-effects, there were seen tinnitus in one case, liver dysfunction (increased GOT, GPT and A1-P) in 2 cases and increased BUN in one case.