

尿路感染症における Netilmicin の臨床的検討

宮本 慎一・田宮 高広・高塚 慶次

砂川市立病院泌尿器科

熊本 悦明・西尾 彰・生垣 舜二・塚本 泰司・酒井 茂

札幌医科大学泌尿器科

新合成アミノ配糖体系抗生物質である Netilmicin を複雑性尿路感染症患者25名に投与した。臨床効果は著効1例、有効5例、無効19例であった。細菌学的効果は、菌消失4例、菌交代4例、菌存続17例であった。

本剤投与にて S-GPT が軽度上昇した症例が1例あった。13名に Netilmicin 投与前後で聴力検査を行ったが著変はなかった。

I. はじめに

Netilmicin は米国シュering社で開発された新アミノ配糖体系抗生物質である。著者らは本剤の尿路感染症に対する有効性を検討したのでその成績を報告する。

II. 対象と方法

当科入院患者で、尿路に基礎疾患を有する、いわゆる複雑性尿路感染症患者で、起炎菌が 10^4 /ml 以上、尿中白血球が400倍視野にて毎視野10ヶ以上みられる症例に Netilmicin を投与した。

投与方法は Netilmicin 75 mg ないし 100 mg を1日1～2回、5日間筋注した。あわせて Netilmicin の投与前後での、検血、血液生化学、audiogram の変化をみた。

効果判定は UTI 研究会の効果判定基準に従った¹⁾。

III. 結 果

1. 臨床効果について

対象患者の年齢は19～84才、男23名、女2名の計25名であった。本剤の1日投与量別では、75 mg 1例、150 mg 13例、200 mg 11例であった。起炎菌は、*Serratia* 14例、*P. aeruginosa* 6例、*Enterobacter* 3例、*E. coli*、*P. vulgaris* 各1例であった。各症例を一括して Table 1 に示す。

感染群、投与量別の総合効果は Table 2 に示すごとくであり、投与量別にまとめると、1日75 mg の1例は無効、1日150 mg の13例では有効3例、無効10例で有効率23.1%、1日200 mg 投与の11例は、著効1例、有効2例、無効8例で有効率27.3%であった。

Netilmicin の細菌学的効果は、25例中、菌消失4例（消失率16%）、菌交代4例（16%）、菌存続17例（68%）であった（Table 3）。

原因菌の消長と、MIC、カテーテル留置の有無の関係を、投与量を無視して検討してみた。MIC は 10^8 /ml 接種時の成績である。MIC が $2 \mu\text{g/ml}$ の3例では、カテーテル非留置の1例は菌消失、カテーテル留置の2例は菌交代となっている。

MIC が高くなると、カテーテル非留置では菌消失、菌交代をみる症例もあるが、カテーテル留置の有無にかかわらず原因菌が存続することが多い（Table 4）。

2. 副作用について

検査を行えた中では、投与前後での異常変動は2例にみられた。症例10は、本剤投与2ヶ月前に血清肝炎に罹患しており、本剤投与5日前は GOT 47, GPT 54 であった。これが投与直前 GOT 148, GPT 166, 5日間投与後、GOT 219, GPT 328 と変化しており、本剤による変動とは判断できない。

症例19では、本剤投与1ヶ月前に輸血（400 ml）の既往があり、本剤投与2週間前 GOT 157, GPT 178, 投与直前 GOT 42, GPT 61, 5日間投与後 GOT 45, GPT 146, 投与終了8日後 GOT 52, GPT 89 という変動であり、本剤による GPT の上昇の可能性があると考えられた（Table 5）。

聴力検査を行えた13例では、本剤投与前後で聴力の平均閾値の著変はなかった（Table 6）。

なお、3例にみられた注射部疼痛は、いずれも軽度であり、継続投与可能であった。

Table 1 Clinical results by Netilmicin in the complicated urinary tract infections

Case	Diagnosis Underlying disease	Catheter	Daily dose Duration	Before administration		After administration		Clinical effect	Side effect
				Pathogen(M I C)	Pyuria	Pathogen(M I C)	Pyuria		
1 Y. Y. 72 f	Chronic pyelonephritis Cancer of rectum	Nephrostomy	75 mg 5 days	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml (1)	##	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	##	Poor	Pain at inj. site
2 T. M. 74 m	Chronic cystitis Cancer of prostate	Urethra	150 mg 5 days	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁶ /ml (2)	##	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁴ /ml (64)	-	Good	Free
3 I. H. 73 m	Chronic cystitis Cancer of bladder	Urethra	150 mg 5 days	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	+	Sterile	##	Good	Pain at inj. site
4 O. S. 84 m	Chronic cystitis Cancer of prostate	Urethra	150 mg 5 days	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶ /ml (2)	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml (128)	±	Poor	Free
5 S. R. 80 m	Acute pyelonephritis Prostatic hypertrophy	Urethra	150 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (128)	##	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (128)	##	Poor	Free
6 O. N. 56 m	Chronic cystitis Cancer of prostate	Urethra	150 mg 5 days	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	+	Poor	Pain at inj. site
7 N. G. 80 m	Chronic cystitis Cancer of prostate	Urethra	150 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (128)	##	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (128)	##	Poor	Free
8 S. S. 58 m	Chronic cystitis Urethral stricture	Urethra	150 mg 5 days	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶ /ml (>128)	##	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶ /ml (128)	##	Poor	Free
9 H. K. 69 m	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy	Urethra	150 mg 5 days	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml (128)	##	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml (128)	##	Poor	Free
10 M. T. 48 m	Chronic cystitis Cancer of bladder	Free	150 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml (64)	##	<i>S. epidermidis</i> 10 ³ /ml (0.5)	±	Good	Free
11 U. M. 52 m	Chronic cystitis Injury to urethra	Free	150 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (64)	##	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (64)	-	Poor	Free
12 A. Y. 40 m	Chronic cystitis Urethral stricture	Free	150 mg 5 days	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml (128)	+	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (64)	##	Poor	Free
13 N. T. 70 m	Chronic cystitis Cancer of prostate	Free	150 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (128)	##	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (128)	##	Poor	Free
14 S. T. 51 m	Chronic cystitis Urethral stricture	Free	150 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁴ /ml (64)	##	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (64)	##	Poor	Free

Case	Diagnosis		Catheter	Daily dose Duration	Before administration		After administration		Clinical effect	Side effect
	Underlying disease				Pathogen(M I C)	Pyuria	Pathogen(M I C)	Pyuria		
15 N. F. 79 m	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy		Urethra	200 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (32)	##	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (32)	##	Poor	Free
16 T. H. 74 m	Acute pyelonephritis Cancer of bladder		Urethra	200 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (32)	+	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (32)	+	Poor	Free
17 T. H. 71 m	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy		Urethra	200 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (64)	##	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (32)	##	Poor	Free
18 N. H. 83 m	Acute pyelonephritis Prostatic hypertrophy		Urethra	200 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (32)	+	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (32)	##	Poor	Free
19 Y. E. 46 m	Acute pyelonephritis Injury to urethra		Cystostomy	200 mg 5 days	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml (16)	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (16) (32)	+	Poor	Free
20 S. F. 19 f	Acute pyelonephritis VUR		Free	200 mg 5 days	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml (32)	##	Sterile	+	Excellent	Free
21 O. Y. 61 m	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy		Free	200 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (2)	##	Sterile	+	Good	Free
22 I. Y. 71 m	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy		Free	200 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (16)	+	Sterile	+	Good	Free
23 K. K. 55 m	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy		Free	200 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (128)	+	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (128)	+	Poor	Free
24 U. T. 62 m	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy		Free	200 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (32)	+	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (32)	+	Poor	Free
25 S. T. 59 m	Chronic pyelonephritis Renal calculi		Free	200 mg 5 days	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (>128)	+	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml (>128)	+	Poor	Free

Numbers in parentheses refer to MIC of Netilmicin

Table 2 Overall clinical efficacy of Netilmicin classified by type of infection and dose in the complicated urinary tract infections

Types of infection	Dose	Excellent	Good	Poor	Total
1st indwelling catheter	75 mg			1	1
	150 mg		2	6	8
	200 mg			5	5
2nd post prostatectomy	150 mg			2	2
	200 mg		2	2	4
3rd upper urinary tract	150 mg	1		1	2
4th lower urinary tract	150 mg		1	2	3
Total	75 mg			1	1
	150 mg		3	10	13
	200 mg	1	2	8	11

Table 3 Bacteriological response of Netilmicin classified by dose in the complicated urinary tract infections

Pathogens	Dose	Eradicated	Replaced	Persisted	Total
<i>Serratia</i>	150 mg		1	5	6
	200 mg	2		7	9
<i>P. aeruginosa</i>	75 mg			1	1
	150 mg	1	1	2	4
	200 mg			1	1
<i>E. cloacae</i>	150 mg		1	1	2
<i>E. coli</i>	200 mg	1			1
<i>P. vulgaris</i>	150 mg		1		1
Total		4	4	17	25

Table 4 Bacteriological response of Netilmicin

M I C ($\mu\text{g/ml}$)	Eradicated	Replaced	Persisted
1			
2	○	●●	
4			
8			
16	○		●
32	○		○●●●
64		○	○●●●●
128		○	○●●●●

○ Catheter free ● Indwelling catheter

Table 5 Toxicity studies

(Before/After)

Case No.	R B C ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4$)	G O T (u)	G P T (u)	Al-p (u)	B U N (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	361/361	12.7/12.4	0/6	20.9/13.9	15/16	6/8	222/199	23/17	1.5/0.8
2	288/380	8.9/11.4	0/2	—/—	22/15	9/12	70.6/76.3	13.3/ 9.7	0.8/0.8
3	388/428	11.3/12.0	—	20.9/20.9	18/11	16/6	114/129	21/26	1.9/2.2
4	297/294	11.2/10.5	—	13.4/—	22/29	6/8	2.4/ 2.4	21.0/15.4	1.1/1.1
5	407/378	13.1/12.5	1/7	20.5/21.2	16/27	5/16	6.5/ 5.8	25.9/27.5	2.1/2.3
6	374/339	11.4/ 9.3	—	25.9/—	20/16	19/17	1,072/692	17/20	0.8/0.8
7	361/314	12.2/10.4	1/1	—/21.7	40/38	13/20	13/16	24.0/14.1	1.2/1.2
8	429/438	12.8/13.3	3/—	—/13.2	325/120	391/134	18.4/13.3	11.8/14.6	1.4/1.5
9	302/315	10.5/10.9	0/—	—/19.2	13/19	8/12	6.9/ 6.1	39.2/43.7	2.8/3.2
10	496/474	16.0/15.5	2/5	—/—	148/219	166/328	6.4/ 8.5	15.4/16.4	1.5/1.3
11	487/529	16.0/12.9	—/—	—/—	18/8	14/3	6.2/ 8.5	11.1/15.9	1.2/1.2
12	341/414	11.7/12.4	7/5	20.4/24.6	14/8	14/5	5.5/ 4.9	13.4/12.1	1.1/1.5
13	372/381	12.8/13.2	3/4	22.3/ 7.6	19/17	15/7	5.2/ 4.6	11.9/14.3	1.6/1.5
14	387/483	12.5/15.2	—/3	17.4/14.4	12/21	17/24	6.0/ 5.4	21.4/17.2	1.4/1.5
15	445/472	12.7/14.1	2/2	13.5/18.8	26/35	11/13	6.0/ 6.6	14.0/22.1	2.0/2.2
16	433/422	14.5/13.0	3/0	17.2/17.6	13/9	8/4	5.8/ 8.3	16.0/18.5	1.5/1.6
17	463/425	13.7/12.5	1/2	23.0/12.6	20/13	17/11	8.0/ 8.3	17.9/18.7	1.5/1.4
18	376/327	11.6/10.8	3/3	19.0/13.2	19/19	19/12	4.5/ 4.6	14.6/14.7	1.6/1.5
19	432/394	13.4/13.3	0/0	17.2/11.6	42/45	61/146	18.6/15.3	10.5/ 9.1	1.1/1.1
20	386/443	10.6/12.9	0/0	11.7/13.2	7/17	2/12	7.5/ 6.2	10.2/ 9.9	1.1/1.3
21	485/496	15.0/14.9	2/2	19.6/20	12/16	4/9	4.4/ 7.7	15.1/15.1	1.5/1.4
22	444/362	12.9/10.8	6/12	13.2/14.4	11/13	5/6	7.6/ 8.3	10.7/14.4	1.2/1.2
23	396/393	12.2/13.0	4/1	12.0/15.6	29/23	14/11	5.9/ 6.8	13.8/16.8	1.4/1.5
24	496/461	14.3/14.2	2/2	20.0/16.1	19/17	6/11	7.7/ 6.0	10.6/12.3	1.5/1.6
25	420/398	13.9/12.9	6/3	12.6/12.0	10/14	7/12	7.2/ 9.3	18.1/17.5	1.4/1.5

IV. 考 察

Netilmicin の抗菌力については、*P. aeruginosa* では Tobramycin (TOB), Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) と比較し若干劣るか同程度であり、*Serratia* では GM より劣り、TOB, AMK とほぼ同程度、*E. coli* では GM, TOB と同程度、*K. pneumoniae* では GM, TOB と同程度ないしはそれより優れており、AMK より優れている²⁻⁴⁾。GM 耐性の *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* に対し、Netil-

micin は AMK と同様の感受性があるが、GM 耐性 *Proteus* は、AMK には感受性があるが、Netilmicin にはやはり耐性である⁵⁾。また GM 耐性の *P. aeruginosa* に対しては、AMK と同様に抗菌力を有するが AMK よりは弱い⁶⁾。

一方 Netilmicin の血中濃度、尿中排泄は、GM のそれと近似しており⁷⁾、また毒性についても、動物実験では GM より、腎毒性、聴器毒性とも低い^{8,9)}。

これらの報告に基づいて尿路感染症における臨床効果

Table 6 Audiogram

Case No.	Total dose of Netilmicin	Mean threshold of auditory acuity* (dB)			
		Before treatment		After treatment	
		Right	Left	Right	Left
7	750 mg	38.3	52.5	39.5	50.8
8	750 mg	20.8	15.8	23.3	9.1
9	750 mg	86.6	61.6	89.1	72.5
11	750 mg	16.6	9.1	3.3	5
12	750 mg	12.5	24.1	13.3	25.8
13	750 mg	14.1	14.1	10.8	10
15	1,000 mg	16.6	20.8	15	22.5
17	1,000 mg	37.5	57.5	18.3	22.5
21	1,000 mg	30.8	63.3	29.1	74.1
22	1,000 mg	55.8	41.6	39.1	35.8
23	1,000 mg	0	6.6	8.3	4.1
24	1,000 mg	18.3	22.5	14.2	15
25	1,000 mg	11.6	9.1	9.1	10.8

* $500 \text{ Hz} + 1,000 \text{ Hz} \times 2 + 2,000 \text{ Hz} \times 2 + 4,000 \text{ Hz}$
6

を検討したが、全体としては25例中、著効1例、有効5例、有効率24%、細菌学的効果でも起炎菌に対する効果（菌消失+菌交代）は32%にとどまった。このことについては、本治療での対象患者の起炎菌が、Netilmicin耐性の *Serratia* が多かったためと思われる。

謝 辞

MIC の測定を依頼した 阪大微生物病研究会、聴力検査に御協力いただいた本院耳鼻科医長、繁英一博士に深謝します。

文 献

- 1) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemo-therapy 28: 321~341, 1980
- 2) 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
- 3) BRIEDIS, D. J. & H. J. ROBSON: Comparative Activity of Netilmicin, Gentamicin, Amikacin and Tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*. Antimicrob. Agents Chemother. 10: 592~597, 1976
- 4) STEWART, D.; G. P. BODEY & B. LEBLANC: *In Vitro* Studies of Netilmicin, a New Aminoglycoside Antibiotic. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 1017~1020, 1977
- 5) 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
- 6) 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
- 7) YAP, B.; D. STEWART & G. P. BODEY: Clinical Pharmacology of Netilmicin. Antimicrob. Agents Chemother. 12: 717~720, 1977
- 8) 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
- 9) LUFT, F. C.: Netilmicin: A Review of Toxicity in Laboratory Animals. J. Int. Med. Res. 6: 286~299, 1978

CLINICAL EVALUATION OF NETILMICIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHINICHI MIYAMOTO, TAKAHIRO TAMIYA and KEIJI TAKATSUKA
Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital

YOSHIAKI KUMAMOTO, AKIRA NISHIO, SHUNJI IKEGAKI,
TAIJI TSUKAMOTO and SHIGERU SAKAI
Department of Urology, Sapporo Medical College

In 25 hospitalized patients with complicated urinary tract infections, a favorable clinical response was observed in 24 % of the patients treated with a dose of Netilmicin ranging from 75 mg to 200 mg per day for 5 days.

The initial infecting organisms persisted in 17 patients.

In the present study no major side effects were observed except a rise in S-GPT in one case. Of 13 patients who had audiometric studies, no one had ototoxicity.