

## Netilmicin に関する基礎的・臨床的研究

土田正義

秋田大学泌尿器科

石川清

平鹿総合病院泌尿器科

菅原博厚

静岡済生会病院泌尿器科

豊嶋俊光

平鹿総合病院検査科

新しいアミノ配糖体系抗生物質 Netilmicin について、基礎的・臨床的検討を行い以下の成績を得た。

- 1) *E. coli*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Francisella tularensis* には Netilmicin が最も優れ、*S. marcescens* は GM より1管程劣っていた。*P. aeruginosa* に対しては GM, TOB, DKB に比して1~2管劣っていた。
- 2) 尿路感染症20例に Netilmicin を1日 200 mg 5日間筋注した。効果判定例19例での臨床効果は、著効3例、有効1例、やや有効6例、無効9例であった。複雑性尿路感染症17例での UTI 薬効評価基準による臨床効果は、有効4例、無効13例であった。

GOT, GPT 上昇例が1例に認められた以外、特記すべき副作用を認めなかった。

## I. はじめに

米国シュering社で開発された Netilmicin は、Sisomicin より得られる半合成アミノ配糖体系抗生物質である。本剤は既存のアミノ配糖体系抗生物質と同様に、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範で強力な抗菌力を有しているが、特に本剤が他のアミノ配糖体系抗生物質に比べ、特異的な耐性パターンを有していること、および腎毒性、聴器毒性がかなり減弱されていることが特徴とされている。

今回、われわれは本剤に関し臨床分離株に対する抗菌力試験を行うとともに主として複雑性尿路感染症を対象とし、臨床的検討を行ったので報告する。

## II. 対象ならびに方法

## 1. 抗菌力試験

*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Vibrio parahaemolyticus* について、日本化学療法学会標準法(接種菌量  $10^6$ /ml) に準じて測定した。また *Francisella tularensis* については、8% 羊血球添加の Eugon Agar (日水) で48時間培養後に測定した。

## 2. 臨床試験

秋田大学泌尿器科、平鹿総合病院泌尿器科ならびに静岡済生会病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症18例および急性前立腺炎2例を対象とした。Netilmicin は

1日 200 mg を2回に分割筋注し、投与期間は原則として5日間とした。

投与前後に尿細菌検査、尿沈渣を実施し、発熱および自覚症状は連日観察した。臨床効果はこれら尿所見および自覚症状の推移から主治医が総合的に判断し、「著効」「有効」「やや有効」「無効」の5段階に判定し、さらに UTI 薬効評価基準<sup>1)</sup>による判定も別途行った。

副作用については、自覚症状について問診観察するとともに、投与前後に臨床検査を実施し、血液像、肝、腎機能、血清電解質等への影響について検討した。

## III. 成績

## 1. 抗菌力 (Table 1)

*E. coli*: Netilmicin の MIC peak は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  にあり最も優れ、次いで GM, TOB, DKB の順であった。

*S. marcescens*: Netilmicin は GM と似た分布を示したが、GM の方が1管程度感性側によっていた。TOB, DKB に対しては約50%の菌株が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性菌であった。

*P. aeruginosa*: 最も優れた抗菌力を示したのは TOB で、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  に peak があり、続いて GM, TOB

Table 1 Sensitivity distribution of NTL and other drugs

Organism	Drug	No. of Strains	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )														
			0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>	NTL	25					14	9	1	1							
	GM	50				4	17	6	21	1	1						
	TOB	25						13	7	3	2						
	DKB	25							4	18	2	1					
<i>S. marcescens</i>	NTL	25							7	3	2		2		6	5	
	GM	24					3	8	2	1	1			1	5	3	
	TOB	25								5	5	2			1	12	
	DKB	25								4	1	6	1		1	12	
	SBPC	26								1	4	3		1		17	
<i>P. aeruginosa</i>	NTL	24								4	12	3	4			1	
	GM	25						10	11	4							
	TOB	24					1	15	7		1						
	DKB	24							10	11	3						
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	NTL	25						4	19	2							
	GM	25						1	24								
	TOB	25									9	16					
	DKB	22									5	17					
	CEZ	24										2	22				
<i>Francisella tularensis</i>	NTL	10	1	6		3											
	TOB	10	1	5	1	3											
	DKB	10		2	5		3										
	SM	10			1	6		2	1								
	L CM	10									1	4	5				
	MINO	10			2	2	2	4									
	T P	10							1	7	2						

NTL = Netilmicin  
Inoculum size:  $10^6/\text{ml}$

の順であった。Netilmicin は他の 3 剤と比較して、1 ~ 2 管程度劣っており 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性菌が 1 株認められた。

*Vibrio parahaemolyticus*: Netilmicin は GM と同様優れた抗菌力を示し、TOB、DKB より 3 管ほどよい成績であった。

*Francisella tularensis*: アミノ配糖体系薬剤の中では、TOB とともに Netilmicin は最も優れた抗菌力を示した。また他系統の薬剤では MINO が良好な感受性を示した。

## 2. 臨床成績

### 1) 対象

対象となった疾患は複雑性膀胱炎が最も多く 11 例、複雑性腎盂腎炎 3 例、複雑性腎盂膀胱炎 3 例、慢性前立腺

炎の急性増悪 1 例、急性前立腺炎 1 例、慢性前立腺床炎 1 例の計 20 例である。各症例の一覧を Table 2 に示す。

複雑性尿路感染症例での基礎疾患は、前立腺肥大症術後例 4 例、膀胱腫瘍術後例 4 例、神経因性膀胱例 2 例で、その他、膀胱結核と腎のう腫の合併例、陰茎癌再発例、前立腺腫瘍術後例、脊損後の神経因性膀胱に膀胱結石を合併している例、子宮全摘術後の膀胱腔瘻例が各々 1 例であった。

起炎菌として *S. faecalis* または *Proteus* の分離例が多く各々 7 株であった。次いで *Serratia* (5 株) と *P. aeruginosa* (5 株)、*E. coli* (4 株) の順であった。前立腺炎および前立腺床炎の 3 例では、投与前の尿培養成績は陰性であった。

感染形態では 20 例中混合感染例が 13 例と圧倒的に多

Table 2 Clinical Cases

No.	Age Sex	Daily dose mg/day	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Bacteriuria		Pyuria		Clinical effect	Side effect
						Before	After	B	A		
1	86 M	200	A C C	B P H (post-ope)	+	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> ( $>10^8$ )	<i>E. coli</i> ( $10^2$ )	+	##	Excellent	(-)
2	60 M	200	C C C	Urinary tuberculosis (post-ope)	+	<i>P. morgani</i> <i>S. marcescens</i> ( $10^5$ )	<i>P. maltophilia</i> <i>S. marcescens</i> ( $10^5$ )	##	##	Poor	(-)
3	52 M	200	C C C	Neurogenic bladder	-	<i>Klebsiella</i> <i>S. faecalis</i> ( $>10^8$ )	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> ( $10^2$ )	+	-	Excellent	(-)
4	69 M	200	C C C	B P H (post-ope)	-	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> ( $10^8$ )	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> ( $10^4$ )	##	##	Fair	(-)
5	83 M	200	C C C	Bladder tumor (partial cystectomy)	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> ( $>10^8$ )	<i>Klebsiella</i> <i>S. faecalis</i> ( $10^8$ )	##	##	Fair	(-)
6	64 M	200	C C C	Cancer of penis	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i> ( $10^6$ )	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i> <i>P. alcaligenes</i> ( $10^8$ )	##	##	Poor	(-)
7	72 M	200	C C C	Neurogenic bladder (TUR-P)	-	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> ( $>10^8$ )	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> ( $10^2$ )	##	##	Excellent	(-)
8	72 M	200	C C C	Prostatic carcinoma (post-ope)	+	<i>E. coli</i> <i>P. morgani</i> <i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> ( $10^7$ )	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> ( $>10^8$ )	##	##	Poor	(-)
9	70 M	200	C C P	Bladder tumor (post-ope)	-	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> ( $>10^8$ )	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Citrobacter</i> ( $>10^8$ )	+	+	Poor	(-)
10	77 M	200	A C C	B P H (post-ope)	+	<i>P. aeruginosa</i> ( $>10^8$ )	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> ( $>10^8$ )	##	##	Poor	(-)
11	70 M	200	C C P	Bladder tumor (post-ope)	+	<i>A. faecalis</i> <i>A. lwaffi</i> <i>Klebsiella</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> ( $>10^8$ )	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i> <i>A. lwaffi</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> ( $>10^8$ )	##	##	Poor	(-)
12	42 M	200	C C C	Vesical calculi Neurogenic bladder	-	<i>P. vulgaris</i> ( $10^7$ )	(-)	+	+	Good	GOT↑ GPT↑

(Continued)

No.	Age Sex	Daily dose mg/day	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Bacteriuria		Pyuria		Clinical effect	Side effect
						Before	After	B	A		
13	69 M	200	C C C C C P	B P H (TUR-P)	-	<i>S. marcescens</i> (10 <sup>8</sup> )	<i>S. marcescens</i> (10 <sup>7</sup> )	+++	+++	Poor	(-)
14	62 F	200	C C C C C P	Vesicovaginal fistula	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. morgani</i> (10 <sup>5</sup> )	<i>S. marcescens</i> <i>P. morgani</i> (10 <sup>5</sup> )	±	-	Poor	(-)
15	71 M	200	C C C	B P H (post-ope)	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. rettgeri</i> (10 <sup>5</sup> )	<i>S. marcescens</i> <i>P. rettgeri</i> (10 <sup>5</sup> )	+	-	Fair	(-)
16	66 M	200	C C C C C P	Bladder tumor (TUR-Bt)	+	<i>E. cloacae</i> (10 <sup>7</sup> )	<i>E. cloacae</i> <i>Flavobacterium</i> (10 <sup>7</sup> )	+++	+++	Fair	(-)
17	47 F	200	C C P	Hydronephrosis	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> (10 <sup>7</sup> )	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> (10 <sup>7</sup> )	+++	+++	Poor	(-)
18	32 M	200	Acute prostatitis Acute cystitis		-	(-)		-		Fair	(-)
19	33 M	200	Acute prostatitis Gonorrheal urthritis		-	(-)		-		Fair	(-)
20	76 M	200	Prostatitis (BPH-post ope)		-	(-)		+++	+++	Unknown	(-)

Table 3 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	4	3 (75.0%)	1	
<i>Klebsiella</i>	2	2 (100%)		1
<i>P. aeruginosa</i>	6	1 (16.7%)	5	2
<i>Proteus</i> sp.	7	4 (57.1%)	3	
<i>Serratia</i>	6	1 (16.7%)	5	1
<i>Enterobacter</i>	2	1 (50.0%)	1	
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100%)		
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100%)		
<i>Pseudomonas</i> sp.				3
<i>Citrobacter</i>				1
<i>Flavobacterium</i>				1
Sub-total	29	14 (48.3%)	15	9
<i>S. epidermidis</i>	2	0 (0%)	2	3
<i>S. faecalis</i>	7	2 (28.6%)	5	1
Sub-total	9	2 (22.2%)	7	4
Total	38	16 (42.1%)	22	13

Table 4 Laboratory findings

Case	Hematology										Liver function						Renal function			
	RBC ( $\times 10^4$ )		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelet ( $\times 10^4$ )		S-GOT (u)		S-GPT (u)		ALP (K. A. U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	306	415	10,200	11,100	10.0	12.6	32.4	38.0	—	—	36	22	16	13	6.0	8.2	19	21	1.1	1.1
2	390	405	8,900	9,200	11.9	12.2	35.0	36.1	59.8	62.0	28	23	36	24	98*	87*	14	12	0.6	0.8
3	405	458	7,600	8,000	12.2	13.7	36.2	39.2	29.8	32.0	14	16	9	12	4.1	4.5	14	17	0.7	0.8
4	461	397	3,300	2,900	15.2	12.8	44.	37.9	23	25.8	27	27	12	19	4.3	3.7	15	11	1.2	0.9
5	200	299	9,400	10,100	5.4	8.2	17.0	27.0	36.1	37.6	55	57	23	23	9.1	8.0	25	—	2.1	—
6	306	316	8,600	8,400	8.4	9.0	27.6	30	45.2	56.0	10	8	4	4	9.0	11.1	12	14	0.6	0.7
7	489	470	8,200	6,600	13.8	14.0	41.3	41.9	31.2	32.1	16	25	15	14	7.9	7.3	17	17	0.9	0.9
8	204	210	13,700	17,100	6.5	6.2	19.3	18.2	20.5	21.9	34	57	7	11	5.9	5.1	41	30	2.4	1.7
9	383	370	10,800	8,300	12.0	11.8	36.3	33.5	29.0	24.5	21	24	10	17	6.6	8.4	29	32	1.5	1.6
10	443	452	5,600	6,500	13.8	13.9	41	40.5	19.3	19.4	45	53	27	48	7.1	6.0	13	14	0.8	0.5
11	380	352	5,400	9,000	12.2	11.4	36.6	34.2	26.2	22.1	24	30	10	22	5.5	9.3	10	17	1.0	1.2
12	457	440	4,300	5,800	14.2	13.8	39.8	38.6	18.8	21.7	22	52	31	68	83*	96*	9	16	0.6	1.2
13	351	364	6,100	6,000	10.8	11.7	31.6	36.4	29.9	29.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	365	365	3,600	2,900	11.3	11.4	32.7	32.5	29.3	30.3	22	26	4	18	72*	70*	14	10	0.9	0.6
15	466	472	6,100	6,700	14.1	14.2	39.9	40.4	22.3	24.0	23	16	39	29	94*	95*	17	13	1.1	1.0
16	437	398	9,800	7,900	12.2	11.2	37.8	34.7	33.5	—	81	30	48	16	15.3	8.0	28.8	21.7	1.1	2.2
17	259	222	4,000	3,500	7.6	6.9	24.3	21.2	14.9	19.5	29	23	14	11	7.6	7.9	20.2	25.3	1.35	1.75
18	464	486	10,200	13,100	14.5	15.2	44.7	46.8	—	—	21	24	8	13	5.6	6.0	11.8	—	0.9	—
19	501	—	5,700	—	14.9	—	43.9	—	27.6	—	35	—	52	—	4.7	—	18.5	—	10.5	—
20	447	400	5,100	5,600	13.8	14.2	40.8	42.4	18.2	22.2	27	26	17	17	7.5	6.4	17.6	19.1	0.95	1.0

\* I. U.

く、単独感染例はわずか4例であった。また投与中にカテーテルを留置している例は11例であった。

## 2) 臨床効果

主治医による臨床効果は投与前の尿培養成績により菌陰性であったため、2日間投薬を中止した例(No. 20)を除く19例で判定されており、その結果、著効3例、有効1例、やや有効6例、無効9例で、有効率は21.1%であった。複雑性尿路感染症についてみると、17例中、著効3例、有効1例、やや有効4例、無効9例で有効率23.5%であった。前立腺炎の2例は投与前に菌が検出されていないが、自覚症状の軽度改善がみとめられ「やや有効」と判定された。

次にUTI薬効評価基準による判定では、投与前菌陰性例3例を除く17例中、著効例はなく、有効4例、無効13例で有効率は30.1%であった。

起炎菌の消長を菌種毎に検討した成績をTable 3に示す。分離菌の推移を検討し得た症例は全て複雑性尿路感染症症例であるが、グラム陰性菌全株では48.3%の株が消失しており、特に*E. coli*、*Klebsiella*では高い消失率を示したが、*Serratia*、*Pseudomonas*では6株中消失したのは1株のみであった。

## 3) 副作用

本剤投与に起因すると思われる自覚症状は何ら認めなかった。臨床検査成績はTable 4に示すとおりで、本剤に起因すると推定されるGOT、GPTの上昇が1例にみとめられた。その他、腎機能、血液像、血清電解質には影響を認めなかった。

## IV 考 考

Gentamicinをはじめとする抗緑膿菌性アミノ配糖体系抗生物質はその抗菌スペクトルが広く、抗菌力、特にその殺菌力が優れていることから、一般感染症やグラム陰性菌を起炎菌とする重症感染症に広く用いられている。泌尿器科領域においても近年、*P. aeruginosa*、*Serratia*をはじめとするグラム陰性桿菌感染症が急増しており、特にこれらを起炎菌とする難治な複雑性尿路感染症に対してアミノ配糖体系抗生物質が臨床的に用いられることが多い。一方、これらの薬剤は聴器毒性、腎毒性を有しており、これらの毒性を否定し得る薬剤は未だない。従ってアミノ配糖体系抗生物質の臨床上の意義をさらに増大させるためには、優れた抗菌力を保持しつつ、毒性をさらに軽減することが必要であろう。

今回、われわれが検討したNetilmicinは、*in vitro*、*in vivo*においてGM感性菌に対してはGMとほぼ同等の活性を示し、しかもGM耐性*E. coli*、*Klebsiella*、*Enterobacter*の殆どは、およびGM耐性

*P. aeruginosa*、*Serratia*のある種の株に活性を示すとされている<sup>2)</sup>。また、腎毒性、聴器毒性については既存のアミノ配糖体系抗生物質に比しかなり低いと報告されている<sup>3)</sup>。

かかる成績を基にわれわれは本剤の抗菌力と主として複雑性尿路感染症に対する臨床効果を検討した。

抗菌力については、Netilmicinは全国集計成績<sup>2)</sup>によると、*E. coli*、*Klebsiella*に対してGMと同等もしくはそれ以上の抗菌力を示し、*S. marcescens*ではGMよりやや劣りTOBと同様なパターンを示している。また*P. aeruginosa*においては、他のアミノ配糖体系抗生物質に比して抗菌力がやや弱く、MIC分布は最も右側によっている。

今回、われわれの得た成績は*E. coli*においてGM、TOB、DKBより1~3管程度優れ、MICは0.39~3.13 µg/mlに分布していた。*S. marcescens*ではGMよりやや劣るもののTOB、DKBより優れた結果であった。しかし全国集計同様、4薬剤ともMIC 100 µg/ml以上の高度耐性菌が40%以上を占め、また交差耐性もみとめられた。*P. aeruginosa*では、高度耐性株はNetilmicinに1株あったのみで、全体に良好な感受性を示した。また、従来あまり各薬剤間でMICの比較が行われていない*Vibrio parahaemolyticus*、*Francisella tularensis*について検討したが、Netilmicinは共に優れた抗菌力を示した。特に*Francisella tularensis*による野兔病(Tularemia)に関しては、アミノ配糖体系抗生物質、特にSMが劇的に奏効すると言われているが、NetilmicinはSMより2管程度優れており最も抗菌力が強かった。

臨床成績については、尿路感染症20例中、効果判定し得た複雑性尿路感染症例17例における主治医判定による有効率は23.5%であった。うち著効例は3例で、*E. coli*または*Klebsiella*が検出された混合感染例で細菌尿が著しく改善された症例である。またUTI薬効評価基準で判定すると、有効率は30.1%であった。

一方、細菌学的効果についてみると、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*では高い消失率を示す一方、*P. aeruginosa*および*Serratia*での消失株は少なかった。グラム陰性菌全株での消失率は48.4%であった。

今回、対象とした症例は、カテーテルを留置した混合感染例が殆んどであり、病的には感染防御力の低下を伴うと考えられる基礎疾患を有している患者または高令者が多かったことを考慮すれば、今回得られた成績は複雑性尿路感染症の治療薬剤としては順当な成績と考えられる。

副作用については、1例にGOT、GPTの上昇を認め

たのみで、めまい・耳鳴・難聴などの第八脳神経障害や腎機能障害は全く認めず、既存のアミノ配糖体系抗生剤の治療経験からみても、副作用が少ない薬剤との印象を得た。しかし、今回の投与期間が5日間と比較的短期間であったことを考慮に入れるべきであり、やはり副作用の出現には十分留意すべきと考える。

## 文 献

- 1) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) 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
- 3) 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

## BASIC AND CLINICAL STUDIES WITH NETILMICIN

SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University

KIYOSHI ISHIKAWA

Department of Urology, Hiraka Sogo Hospital

HIROATSU SUGAWARA

Department of Urology, Shizuoka Saiseikai Hospital

TOSHIMITSU TOYOSHIMA

Laboratory, Hiraka Sogo Hospital

Antibacterial activity and clinical effectiveness of Netilmicin, a new aminoglycoside antibiotic, were examined, and the following results were obtained:

- 1) Netilmicin was most active against *E. coli*, *Vibrio parahaemolyticus*, and *Francisella tularensis*, approximately one tube less active than GM against *S. marcescens*, and one to two tubes less active than GM, TOB, and DKB against *P. aeruginosa*.
- 2) Twenty pts with UTI received intramuscular injection of Netilmicin for 5 consecutive days.

Clinical results judged by physicians were excellent in 3, good in 1, fair in 6, and poor in 9. In CUTI, clinical effectiveness judged by the criteria proposed by UTI Research group was, good in 4 and poor in 13. No adverse reactions were observed other than GOT and GPT elevation in one case.