

泌尿器科領域における Netilmicin の使用経験

高坂 哲・小野寺昭一・町田豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

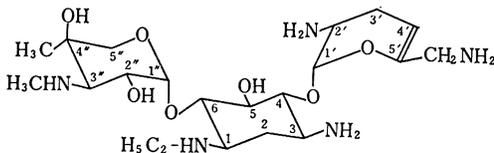
新しいアミノ配糖体系抗生物質 Netilmicin を複雑性尿路感染症 24 例を対象に使用した。投与方法は、1 回 75 mg 朝夕 2 回筋注群および、1 回 100 mg 朝夕 2 回筋注群の 2 群に分けて行い、投与期間は 5 日間とした。効果判定は、UTI 薬効評価判定基準に従って行った。各群別の例数および有効率は、1 群 6 例有効率 50%、2 群 4 例 25%、4 群 6 例 100%、5 群 5 例 50%、6 群 1 例 100% であり、24 例中著効 1 例、有効 13 例、無効 8 例、判定不能 2 例で、有効率は 63.6% であった。検出された菌種は、*P.aeruginosa* 8 株、*Serratia* 7 株、*S.faecalis* 5 株など計 29 株であった。細菌学的効果は、29 株中消失 18 株 (62%) であった。dose response について、1 回 75 mg 投与群 11 例および 100 mg 投与群 11 例に関し、総合臨床効果はそれぞれ 54.5% と 72.2% また、細菌学的効果は、46.7% と 78.5% であり、いずれも増量投与群に dose response を認めた。副作用は、1 例に全身発疹、末梢血液検査にて白血球の減少を認めたが、その他の症例においては、肝機能障害、腎機能障害、聴器障害を認めなかった。

1. 緒言

Netilmicin は Sisomicin の 1 位のアミノ基をエチル化して得られた、半合成アミノ配糖体系抗生物質である (Fig. 1)。

本剤は従来のアミノ配糖体系抗生剤と同様、グラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を有し¹⁾、特に GM 耐性株に対して優れた感受性を示すといわれている^{2,3)}。また腎毒性、聴器毒性が GM に比し低い点^{1,3)}が、特徴とされている。この度、私達は複雑性尿路感染症に本剤を投与し、その臨床効果を検討したので報告する。

Fig. 1 Netilmicin



2. 対象

治験の対象となった症例は、複雑性尿路感染症患者 24 症例で、男子 20 例、女子 4 例。年齢は、18 才から 89 才であった。基礎疾患としては、前立腺肥大症 11 例、膀胱腫瘍 5 例、神経因性膀胱、尿路結石、尿道狭窄各 2 例、膀胱尿管逆流による尿路感染症、睾丸腫瘍の尿路浸潤各 1 例であった。症例より分離された起炎菌の主なもの、*P.aeruginosa* が 8 株と最も多く、次いで *Serratia* 7 株、*S.faecalis* 5 株などであり、合計 29 株であった (Table 1)。

3. 投与方法

1 日 150 mg 投与群と 200 mg 投与群の 2 群に分けて投薬した。すなわち、24 例中 13 例は、1 回 75 mg を朝夕 2 回筋注し、他の 11 例は、1 回 100 mg を朝夕 2 回筋注とした。投与期間は、いずれも 5 日間であった。

4. 効果判定

UTI 薬効評価基準 (第 2 版)⁴⁾に従って行った。すなわち、膿尿、細菌尿の推移を目安として、著効 (Excellent)、有効 (Moderate) 無効 (Poor) の 3 段階に分けて評価した。

5. 成績

A 総合臨床効果

投与量による有効率を比較するため、症例を 150 mg 投与群 (Table 2) と 200 mg 投与群 (Table 3) とに分けてまとめた。150 mg 投与群では、著効 1 例、有効 5 例、200 mg 投与群では、著効 0、有効 8 例であった。有効率はそれぞれ 54.5% および、72.7% となり、200 mg 投与群が 150 mg 投与群より、やや良好な成績であった。以上をまとめた症例全体の成績は、24 症例中著効 1 例 (4.5%)、有効 13 例 (59.1%)、無効 8 例 (36.3%)、判定不能 2 例であり、有効率は 63.6% であった。

B UTI 群別臨床効果

UTI の疾病態群の分類に従って有効率を見ると、第 4 群 (単独・下部尿路感染症)、第 6 群 (混合・カテーテル非留置感染症) は 100% と良好であった。しかし第 1 群 (単独・カテーテル留置感染症) は 50%、第 2 群

Table 1 Clinical cases

No.	Age Sex	Diagnosis	Basal disease (Operaton)	Catheter	UTI group	Dose	Pyuria*	Bacteriuria			Evalua-tion**	Side effect
								Species	Count	MIC		
1	65 M	C C C	Bladder tumor	+	G-1	150mg × 5	$\frac{+++}{+}$	<i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^5}{—}$	6.25	Moderate	—
2	81 M	C C C	BPH (RPP)	+	G-1	150mg × 5	$\frac{+++}{++}$	<i>S. faecalis</i> <i>Klebsiella</i>	$\frac{10^5}{10^5}$		Poor	—
3	80 M	C C C	BPH	+	G-1	150mg × 5	$\frac{+++}{+++}$	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^6}$	>100	Poor	—
4	35 M	C C C	Neurogenic bladder	+	G-1	200mg × 5	$\frac{++}{±}$	<i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^5}{—}$	0.5	Moderate	—
5	63 F	C C C	Neurogenic bladder	+	G-1	200mg × 5	$\frac{++}{+}$	<i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^4}{—}$		Moderate	—
6	26 M	C C C	Seminoma urinary tract invasive	+	G-1	200mg × 5	$\frac{++}{++}$	<i>Serratia</i> <i>Klebsiella</i>	$\frac{10^6}{10^6}$	>128	Poor	—
7	70 M	C C C	BPH (RPP)	—	G-2	150mg × 5	$\frac{+++}{+++}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{10^7}$	>100	Poor	—
8	66 M	C C C	BPH (TUR-P)	—	G-2	150mg × 5	$\frac{+++}{±}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	>100	Poor	—
9	89 M	C C C	BPH (TUR-P)	+	G-2	200mg × 5	$\frac{+++}{++}$	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	$\frac{10^6}{10^6}$	>128	Poor	—
10	72 M	C C C	BPH (RPP)	+	G-2	200mg × 5	$\frac{++}{++}$	<i>Klebsiella</i> —	$\frac{10^7}{—}$	0.5	Moderate	—
11	64 M	C C C	BPH	+	G-1	150mg × 5	$\frac{—}{—}$	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	$\frac{10^5}{10^5}$		Drop out	—
12	24 F	C C C	Urethral stenosis	—	G-4	150mg × 5	$\frac{++}{—}$	<i>P. mirabilis</i> <i>Serratia</i>	$\frac{10^4}{10^7}$	6.25	Moderate	—
13	68 F	C C C	Urethral stenosis	—	G-4	150mg × 5	$\frac{+}{—}$	<i>S. faecalis</i> <i>S. aureus</i> G. P. B	$\frac{10^4}{10^3}$		Moderate	—
14	44 F	C C C	Bilateral VUR	—	G-4	150mg × 5	$\frac{++}{++}$	GNB —	$\frac{10^4}{—}$		Moderate	—
15	70 M	C C C	Bladder tumor	—	G-4	150mg × 5	$\frac{++}{—}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^3}$		Moderate	—
16	71 M	C C C	Bladder tumor	—	G-4	200mg × 5	$\frac{++}{++}$	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	$\frac{10^8}{10^3}$		Moderate	—
17	18 M	C C C	Ureter stone Ureterolithotomy	—	G-4	200mg × 5	$\frac{++}{±}$	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	$\frac{10^4}{10^3}$		Moderate	—

18	76 M	C C C	BPH	+	G-5	150mg×5	$\frac{\#}{-}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{10^6}$	$\frac{100}{6.25}$	Poor	—
19	87 M	C C C	BPH	+	G-5	150mg×5	$\frac{\#}{-}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> —	$\frac{10^7}{-}$	$\frac{0.05}{16}$	Excellent	—
20	55 M	C C C	Bladder stone	+	G-5	150mg× $\frac{1}{2}$	$\frac{\#}{\#}$	<i>P. rettgeri</i> <i>P. rettgeri</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	>100	Unknown	Eruption
21	71 M	C C C	BPH	+	G-5	200mg×5	$\frac{\#}{\#}$	<i>S. faecalis</i> <i>Serratia</i> —	$\frac{10^6}{-}$	16	Moderate	—
22	78 M	C C C	Bladder tumor (TUR-Bt)	+	G-5	200mg×5	$\frac{\#}{\#}$	<i>P. mirabilis</i> <i>Klebsiella</i> —	$\frac{10^6}{-}$	2	Moderate	—
23	78 M	C C C	BPH	+	G-5	200mg×5	$\frac{\#}{\#}$	<i>Serratia</i> <i>P. morgani</i> <i>Serratia</i>	$\frac{10^6}{10^6}$	>128	Poor	—
24	60 M	C C C	Bladder tumor	—	G-6	200mg×5	$\frac{\#}{\pm}$	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Klebsiella</i>	$\frac{10^5}{10^5}$		Moderate	—

* $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$

** UTI: Criteria by the committee of UTI

Table 2 Overall clinical efficacy (150 mg/day)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Eliminated	1	1	1	3 (27%)
Decreased	2			2 (18%)
Replaced	1			1 (9%)
Unchanged	1	1	3	5 (45%)
Efficacy on Pyuria	5 (45%)	2 (18%)	4 (36%)	Case total 11
Excellent		1 (9%)		
Moderate		5 (45%)		6/11 (54.5%)
Poor		5 (45%)		

(前立腺術後感染症)は25%と、カテーテル留置群および術後症例群に有効率の低下が見られた (Table 4)。

C 細菌学的効果

Table 5 に示す通りで、細菌の消失率を見ると、*P. aeruginosa* 8株中4株 (50%)、*Serratia* 7株中3株

(42.8%)、*Klebsiella* 2株中2株 (100%) などで総合した細菌学的有効率は62%という成績であった。また菌交代では、*Klebsiella* の出現率が高く、7株中3株 (37.5%) を占めていた。又 MIC をみると、6.25 μ g/ml 以下の菌株では全て菌の消失を認めた。

Table 3 Overall clinical efficacy (200 mg/day)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Eliminated		3	3	6 (54.5%)
Decreased				0
Replaced		2	1	3 (27.2%)
Unchanged			2	2 (18.1%)
Efficacy on Pyuria		5 (45.4%)	6 (54.5%)	Case total 11
Excellent				
Moderate		8 (72.7%)		8/11 (72.7%)
Poor		3 (27.7%)		

Table 4 Clinical efficacy

Group	Dose	No. of cases	Efficacy			Effective rate (average)		
			Excellent	Moderate	Poor			
Simple infection	1st. group	150mg	3		1	2	33.3%	50%
		200mg	3		2	1	66.7%	
	2nd. group	150mg	2			2	0	25%
		200mg	2		1	1	50%	
	4th. group	150mg	4		4		100%	100%
		200mg	2		2		100%	
Sub total	150mg	16		10	6	55.6%	62.5%	
	200mg					71.4%		
Mixed infection	5th. group	150mg	2	1		1	50%	60%
		200mg	3		2	1	66.7%	
	6th. group	150mg						100%
		200mg	1		1		100%	
	Sub total	150mg	6	1	3	2	50%	66.7%
		200mg					75%	
Total	150mg	11	1	5	5	54.5%	63.6%	
	200mg	11		8	3	72.7%		

Table 5 Bacteriological response

Isolates	Dose	No. of strains	Response		No. of strains appeared after treatment	
			Eradicated(%) average	Persisted		
<i>P. aeruginosa</i>	150mg	6	2(33.3)	50%	4	1
	200mg	2	2 (100)			
<i>Serratia</i>	150mg	2	1 (50)	42.8%	1	1
	200mg	5	2 (40)			
<i>P. mirabilis</i>	150mg	1		50%	1	
	200mg	1	1 (100)			
<i>P. rettgeri</i>	150mg	1		0	1	
	200mg					
<i>P. mongarii</i>	150mg			100%		
	200mg	1	1 (100)			
<i>E. coli</i>	150mg	1	1 (100)	100%		
	200mg	1	1 (100)			
<i>Klebsiella</i>	150mg			100%		1
	200mg	2	2 (100)			
<i>S. aureus</i>	150mg					1
	200mg					
<i>S. epidermidis</i>	150mg	1		50%	1	
	200mg	1	1			
<i>S. faecalis</i>	150mg	3	3 (100)	100%		1
	200mg	1	1 (100)			
Total	150mg	15	7(46.7)	62%	8	5
	200mg	14	11(78.5)			

6. 副作用

1例に皮疹および白血球減少を認めた。症例はNo. 20 55才男性、直腸癌術後の神経因性膀胱で、膀胱結石を合併した患者である。本剤投与直前までCI-PC 2.0 g/日を内服していた。Netilmicin 75 mg 筋注開始後、数時間で全身に中等度小形紅色点状発疹が出現し、投薬を中止した。皮疹は2日目まで自然に消失した。また投薬後に一過性の白血球減少(8,800/mm³ → 3,700/mm³)を認めたが、5日後に7,400/mm³に回復した。それ以外には臨床検査値に変動を認めなかった。

その他の症例では、投薬前および投与中止時に末梢血

液検査、肝機能(血清 GOT, GPT, Al-p, bili 値)、腎機能(血清 BUN, Creatinine)、血清電解質などの検査を行ったが、異常を認めたものはなかった(Table 6)。また聴力検査は施行していないが、難聴、耳鳴など聴覚異常を訴えるものは認められなかった。

7. 考 按

グラム陰性桿菌による尿路感染症は、年々その重要性を増しつつあり、その占める割合も泌尿器科入院患者の90%におよんでいる。この様な背景の中で、GMをはじめとするアミノ配糖体系抗生剤は、広範囲で強力な抗菌力を有する為、好んで用いられてきている。しかしアミ

ノ配糖体系抗生剤は、他抗生剤に比し、腎毒性、聴器毒性などの副作用が強く、また耐性菌の増加が報告されるに至って、さらに安全性が高くかつ強力な抗菌力を有するアミノ配糖体抗生剤の出現が期待される。

Netilmicin は、毒性の点では MILLER ら¹⁾ の報告によると GM に比し腎毒性、聴器毒性共に弱いとされている^{5,6)}。今回の治験に際し我々は、当初1回 75 mg 1日2回投与したところ有効率は54.5%と同じアミノ配糖体系抗生剤である GM, TOB, AMK の複雑性尿路感染症に対する有効率^{7,8,9)}と比較し、やや劣る結果であった。そこで本剤の毒性の低さも考慮した上で、1回投与量を 75 mg から 100 mg に増量して施行した。その結果、有効率が72.7%と上昇し dose response が認められ、しかも副作用の増加はみられなかった。

この事実は本剤の場合1回 100 mg 1日2回投与とい

う投与方法が適当であるという事を示していると思われる。ちなみに、西浦ら¹⁰⁾の集計した、群別総合有効率を見ると、第2、第6群を除いた各群において、1日 200 mg 投与群の成績が良好である事からも、本剤は1日 200 mg の投与量が適当であると思われる。

細菌学的効果では、CHADWICK²⁾らの基礎的データを裏付ける成績が得られた。すなわち、本剤は *E. coli*, *Klebsiella* に対しては良好であるが (100%), *P. aeruginosa* に対してはやや劣る (50%) 成績が得られた。

副作用に関しては、聴器、腎毒性、肝毒性を認めた症例はなかったが、皮疹の出現した症例を1例に認めた。齊藤ら¹⁰⁾の全国集計によれば、皮疹は全体の0.4%と最も多く認められた事からも、本剤の使用に際しては、皮疹も十分考慮しなければならない。

Table 6 Laboratory Findings

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K. A)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	377	12.1	35.4	8,700	20.6	17	14	5.5	17.6	0.6
	After	377	11.7	35.0	9,200	19.2	16	19	4.9	10.2	0.7
2	Before	346	10.2	31.1	15,100	31.4	13	13	1.7	11.0	0.9
	After										
3	Before	365	11.6	36.6	5,700	13.7	30	17	1.8	30.8	1.1
	After	336	11.1	33.4	5,000	14.4	26	17	1.7	17.0	0.8
4	Before	474	14.8	43.5	12,200	41.4	20	37	2.9	14.1	0.8
	After	429	13.2	39.5	10,200	46.6	16	16	2.0	11.4	0.8
5	Before	437	14.4	40.9	7,300	14.5	24	22	1.2	10.9	0.9
	After	401	12.7	38.1	6,700	26.2	20	15	1.3	12.8	0.8
6	Before	461	14.6	44.1	5,700	12.4	62	93	2.8	15.6	0.8
	After	493	15.7	47.3	6,500	13.9	63	89	2.7	12.8	0.7
7	Before	482	16.2	44.2	9,100	13.7	20	30	1.2	18.3	0.5
	After	478	14.9	43.1	7,800	26.2	22	28	1.3	16.0	0.5
8	Before	447	14.0	40.9	7,900	24.4	17	12	1.6	9.7	0.8
	After	446	13.7	40.2	7,700	23.3	15	17	1.7	10.3	0.6
9	Before	440	13.2	39.9	10,500	28.1	20	32	1.7	13.1	0.8
	After	443	13.3	40.5	11,100	36.8	20	17	1.1	10.2	0.9
10	Before	444	13.6	41.3	10,800	18.9	18	24	1.9	20.2	1.3
	After	435	13.1	40.1	7,900	50.5	16	22	1.9	19.2	1.4
11	Before	402	12.7	36.9	9,500	23.2	19	16	2.1	29.1	1.0
	After	373	11.4	33.6	8,300	18.9	18	18	1.7	13.7	0.8
12	Before	389	13.6	40.7		21.6	19	13	1.9	17.6	0.6
	After	325	11.2	32.2		19.8	18	18	1.9	20.1	0.8
13	Before	507	14.5	41	13,500	17.8	7	4	4.8	13.0	0.9
	After	492	14.0	39	8,000	22.1	6	5	3.8	11.0	0.9
14	Before	575	15.2	52	10,700	17.3	16	11	7.8	18.1	1.8
	After	535	17.2	48	8,800	15.3	10	8	7.2	13.0	1.7

15	Before	460	12.7	37	8,400	16.0	9	5	4.7	14.4	0.8
	After	439	13.2	37	4,900	21.5	7	5	3.2	10.5	0.9
16	Before	482	13.4	36	9,100	16.9	16	4	11.4	10.0	1.0
	After	479	14.7	40	4,600	24.3	8	5	10.2	11.5	1.0
17	Before	403	11.8	33	8,100	10.1	9	6	10.9	18.5	0.9
	After	398	12.4	35	4,300	28.5	7	6	9.9	17.3	0.9
18	Before	499	14.2	36	8,600	24.0	9	5	7.7	16.6	1.0
	After	467	13.2	36	16,500	21.0	12	9	21.4	1.1	
19	Before	467	12.8	38	10,000	12.6	8	4	7.7	19.1	1.1
	After	417	12.2	36	5,700	19.3	6	4	5.1	17.6	0.9
20	Before	575	15.2	52	8,800	17.3	13	17	2.2	18.7	1.8
	After	535	17.2	48	3,700	15.3			14.2	1.2	
21	Before	516	14.8	42	6,700	23.2	7	5	8.1	14.4	1.0
	After	508	14.5	41	6,000	21.2	7	4	6.5	11.4	1.1
22	Before	422	12.2	34	7,400	21.4	9	5	6.9	15.2	1.3
	After	378	11.0	32	11,000	15.7	10	2	5.1	16.8	2.0
23	Before	533	17.1	47	8,700	11.6	11	8	10.4	14.2	1.2
	After	441	13.8	39	10,900	29.5	9	8	7.7	15.7	1.0
24	Before	436	13.3	37	13,800	41.6	10	7	5.4	15.2	0.9
	After	432	13.9	40	12,800	25.8	11	7	5.2	12.7	0.9

文 献

- 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
- 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
- IGARASHI, M.; J. K. LEVY & I. JERGER: Comparative toxicity of netilmicin and gentamicin in squirrel monkeys (*saimiri sciureus*). *J. Infect. Dis.* 137(4): 476~480, 1978
- UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第2版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- KLASTERSKY, J.; F. MEUNIER-CARPENTIER, L. COPPENS-KAHAN, D. DANEAU & J. M. PREVOST: Clinical and bacteriological evaluation of netilmicin in gram-negative infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12(4): 503~509, 1977
- PANWALKER, A. P.; J. B. MALOW, V. M. ZIMELIS & G. G. JACKSON: Netilmicin: clinical efficacy, tolerance, and toxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13(2): 170~176, 1978
- MAIGAARD, S.; N. FRIMODT-MOLLER & P. O. MADSEN: Comparison of netilmicin and amikacin in treatment of complicated urinary tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14(4): 544~548, 1978
- 石神襄次他 (26施設): 二重盲検法による Tobramycin と Gentamicin の尿路感染症に対する薬効比較. *泌尿紀要* 21(8): 781~797, 1975
- 西浦常雄, 他 (14施設): 複雑性尿路感染症に対する Amikacin と Gentamicin 二重盲検法による効果の比較. *日本泌尿器科学会雑誌* 69(3): 381~398, 1978
- 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 TRIALS WITH NETILMICIN IN UROLOGY

SATOSHI TAKASAKA, SHOICHI ONODERA and TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, Jikei University, School of Medicine

(Director: Prof. T. MACHIDA)

The following are results of Netilmicin treatment in 24 cases with complicated urinary tract infections.

1. The clinical response was excellent in 1 case, good in 13 cases, and poor in 8 cases, with efficacy rate of 63.6 %.
2. There was a possible relationship between the daily dosage and the frequency of favorable responses, since the efficacy rate in 200 mg/day group was higher than that in 150 mg/day group.
3. No side effects such as hepatic, renal, and auditory impairments were observed except generalized skin rash in one case.
4. All strains with MIC of 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or less were eradicated.