

Netilmicin による高令者の複雑性尿路感染症の治療経験

中内 浩二・村山 猛男・秋間 秀一

東京都養育院付属病院泌尿器科

複雑性尿路感染症をもつ高令者10名に対し、Netilmicinによる治療を11回にわたり行った。この結果、細菌尿に対しては *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* の一部を除く諸菌株に対しすぐれた除菌効果を示し、起因菌の消失率は66.7%であり、薬剤投与中の他菌株の出現も認められなかった。一方、膿尿に対しては、正常化はなく、改善が1例という不成績で、結局、総合臨床効果は著効なし、有効4、無効7で、有効率は36.4%であった。

Netilmicin の投与量は1回量を75 mg としたものが8例、100 mg が3例であるが、この限りでは投与量による差は明らかではなかった。

副作用に関して臨床症状、検査成績いずれにおいても認むべきものはなかった。

はじめに

Netilmicin は米国シュering社で開発された新しいアミノ糖系抗生剤であり、Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化して得られる半合成品である。本剤はグラム陰性桿菌および *S. aureus* による各種感染症に有効であり、かつ、副作用はGentamicin に比べ、同等ないしそれ以下と考えられている^{1, 2)}。このたび、本剤を高令者の尿路感染症に利用する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 対 象

東京都養育院付属病院泌尿器科の入院患者のうち、複雑性尿路感染症をもつ10名の患者を対象とした。このうち、82才の女性に対してはまったく時期を異にして2回の検討を行ったため、検討の回数としては男性が6名に対し6回、女性は4名に対し5回で合計10名に対し11回の検討となった。対象の年齢は本院の老人専門病院という性格を反映して高令者ばかりとなり、最高88才、最低63才、平均77.4才となった。複雑性尿路感染症の基礎疾患には、前立腺肥大症5例、膀胱がん3例、ただし、このうち1例は神経因性膀胱を合併したもの、そして、膀胱結石2例となり3例を除いたすべてに尿道カテーテル留置があった。炎症の部位は急性腎盂腎炎の合併があると考えられる1例を含め全例が慢性膀胱炎と診断されている。

II. 方 法

Netilmicin 75 mg を朝夕2回筋注としたものが8例、100 mg を朝夕2回筋注したものが3例あり、投与期間は全例5日間とした。

治療効果の判定はUTI薬効評価基準第2版に従い、投与期間の前後に行った細菌尿および膿尿検査の変化の有無、程度により判定した。副作用に関しては、臨床的に経過を観察するとともに、血液検査、生化学検査、CRP検査を投薬期間の前後に行って判定した。

III. 成 績

10名の患者に対して11回の検討を行ったが、全検討において前記評価基準に従って効果を判定することが可能であった。各症例における成績をまとめてTable 1に示した。このうちNo. 8とNo. 9は同一症例であるが、この2回の検討の間に約6ヶ月の間隔がある。起因菌は共に *Serratia* であるが、第1回目の治療終了後における各種の薬剤に対する感受性と第2回目の治療前のそれとは一部に異なる所があり、同じ *Serratia* でも全く同一株では無さそうである。なお、第1回目にはNetilmicinの1回投与量を75 mgとし、第2回目にはこれを100 mgに増量して投与した。

1) 総合効果判定 (Table 2)

細菌尿に関しては陰性化4、不変7で陰性化率は36.4%、膿尿では正常化されたものがなく、改善1、不変10で改善率9.1%と、細菌尿に対する効果と較べて膿尿に対する効果が非常に劣っているようである。これらを組合せての総合臨床効果は有効4、無効7で、有効率は36.4%となる。なお、同一症例であるNo. 8, No. 9を1例と考えるならば、有効率は40%とも言えよう。また、症例2では総合効果判定は無効であるが、解熱効果はあり有用性が認められたといえる。

Table 1 clinical results of Netilmicin in the patients with complicated UTI

Case No.	Age Sex (B.W)	Clinical diagnosis	Underlying disease	Type of In-fecting (Residual Urine Vol.)	Dosage × (time × days)	Before treatment			After treatment			Urinalysis (WBC/h.p.f.)		Clinical effect	Side effect	Remarks
						Organisms isolated	Cells/ml	MIC** (μg/ml)	Organisms isolated	Cells/ml	MIC (μg/ml)	Before	After			
1	77 ♀ (40)	C.C.	Bladder Ca.	4	75 mg×2×5	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	***	—	—	—	##	5-10/	Moderate	(—)	
2	78 ♀ (33.5)	P.N.	Bladder stone	5	75 mg×2×5	<i>E. coli</i> (##) <i>P. vulgaris</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##) Enterococcus (##)	>10 ⁵	1.56(0.78) 1.56(1.56) 25 (6.25) 12.5(12.5)	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	—	50-100/	##	Poor	(—)	fever : 39.1°C ↓ WNL
3	63 ♀ (42.5)	C.C.	Bladder stone	5	75 mg×2×5	<i>P. mirabilis</i> + 22 <i>P. vulgaris</i> + <i>γ. hem-strept</i> + 10	>10 ⁵	—	—	—	—	70-100/	30-50/	Moderate	(—)	
4*	75 ♂ (60)	C.C.	BPH epididymitis It- hemiparesis	5	100 mg×2×5	<i>Klebsiella</i> (##) <i>P. rettgeri</i> (+a few) <i>P. morgani</i> (+a few) <i>S. epidermidis</i> (+a few) Enterococcus (+a few)	>10 ⁵	—	—	—	—	50-100	20-3	Moderate	(—)	
5*	88 ♂ (45)	C.C.	BPH	6 (100 ml)	100 mg×2×5	<i>Klebsiella</i> (##) <i>Serratia</i> (+) <i>P. vulgaris</i> (+a few)	>10 ⁵	—	<i>Serratia</i>	>10 ⁵	—	50-100	+	Poor	(—)	
6*	80 ♂ (55)	C.C.	BPH	5	75 mg×2×5	<i>Klebsiella</i> (+17) Enterococcus (+20) <i>S. epidermidis</i> (+24) <i>Corynebacterium</i> (+30)	5×10 ⁴	—	<i>Corynebacterium</i>	7×10 ⁴	—	5-10/	5-10/	Poor	(—)	
7*	78 ♂ (58.5)	C.C.	BPH	6	75 mg×2×5	<i>Citrobacter</i> (+7) <i>S. epidermidis</i> (+6) <i>P. aeruginosa</i> (+)	>10 ⁵	0.78(0.39) 1.56(0.78) 6.25(3.13)	—	—	—	##	50-100	Moderate	(—)	
8*	82 ♀ (55)	C.C.	Bladder Ca. DM Neurogenic bladder	1	75 mg×2×5	<i>Serratia</i>	>10 ⁵	25 (12.5)	<i>Serratia</i>	>10 ⁵	—	50-100/	##	Poor	(—)	
9*	82 ♀ (55)	C.C.	Bladder Ca. DM Neurogenic bladder	1	100 mg×2×5	<i>Serratia</i>	>10 ⁵	—	<i>Serratia</i>	>10 ⁵	—	##	+	Poor	(—)	
10	73 ♂ (40)	C.C.	BPH	1	75 mg×2×5	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	12.5(6.25)	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	—	+	##	Poor	(—)	
11	80 ♂ (45)	C.C.	Bladder Ca.	5	75 mg×2×5	Enterococcus (+)	>10 ⁵	12.5(6.25)	Enterococcus (+)	3.8×10 ⁴	—	##	+	Poor	(—)	

(kg) C.C.: Chronic Cystitis BPH: Benign prostatic Hyperplasia *: Amples were prepared by sankyo.
P.N.: Pyelonephritis y-l-o: yeast-like-organisms **: Inoculum size 10⁵ cells/ml, ***: () : 10⁶ cells/ml

2) 疾患病態群別 (Table 3)

感染症の病態および主たる感染部位によって群別し、各群別の臨床総合効果をみると、単独感染、混合感染ともカテーテル留置群に症例が集まったが、単独感染の第1群では全例が無効であるのに対し、混合感染の第5群では40%の有効率であった。

3) 細菌学的効果の評価 (Table 4)

治療終了時における各起炎菌別の消失率をみた。なお、 10^4 /ml 未満と考えられるもの、すなわち、培地上にてコロニー数が10未満のものは汚染による可能性を考え集計には加えなかった。その結果、*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* と *Enterococcus* などのグラム陽性球菌群においては非常に高い消失率が示されたが、*Serratia*, *P. aeruginosa* に対しては良い効果は得られていない。全体としては21菌株中14株が消失しており、消失率は66.7%であった。

4) 最小発育阻止濃度 (MIC) との関係 (Table 5)

起因菌の一部につき MIC の測定を行った。 10^8 cells/ml の場合、 $6.25 \sim 12.5$ μ g/ml を境として効果が別れるようである。

5) 副作用

副作用は臨床症状の観察と各種検査とにより、その有無を調べた。臨床症状からは副作用と思える異常は11例中1例も認められなかった。

また、検査の結果をみると Fig. 1, Table 6 に示したように、血液検査については正常範囲外のものが多いが、特に問題となるものは無く、肝機能に関しても症例4、症例7で異常値を示すが本薬剤とは無関係と考えられる。BUN, S-Cr から腎機能につき考察してみたが、多少正常範囲外の値となったものもあるが、特に本薬剤による腎機能障害に基づく断言できそうな症例は認められていない。この他、血液像とくに好酸球の割合、血小板数、CRP なども調べたが、問題となるものは無かった。

IV. 考 察

Netilmicin を複雑性尿路感染症をもつ高齢者群に投与してみた結果、症例数は少ないが以下の傾向の存在することが考えられた。

まず、細菌学的効果から *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* を除くグラム陰性の桿菌、*Enterococcus* を主としたグラム陽性球菌に対しすぐれた除菌効果をもつこと、一方、*Serratia* に対しては3例のみの経験であるが、全く無効であり、全体として21株中14株(66.7%)の菌消失をみた。Netilmicin の全国集計²⁾ (泌尿器科・複雑性尿路感染症)の菌消失率が全体で60.5%であり、*Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* の菌消失率が低かったと発表されたが、我々の成績も同じ傾向であった。

一方、本治験中に新たな出現菌株は全く認めておらず、これは本院における尿路感染症治験^{4,5)} のなかでも珍しいものといえよう。

また、膿尿に対する効果では、完全に正常化されたものは1例もなく、菌消失をみた症例でも膿尿改善が1例あるのみで、他はすべて膿尿に対し無効であった。このために総合効果判定では著効なし、有効4、有効率36.4%の結果に終わった。なお、症例8と症例9は同一症例であり、起因菌も同じ *Serratia* であるが、この2回の検討の間隔が6ヶ月以上あり、また、各起因菌の薬剤感受性が一部異なるために異なる症例として集計したが、これらを1症例として考えると10例中有効4の有効率40%となる。ちなみに、この2回の検討において、第1回目には1回の Netilmicin の注射を75 mg とし、第2回目の検討では100 mg としたが、いずれも無効で投与量による差は見られなかった。Netilmicin 投与量は8例に1回量75 mg とし、3例に1回量100 mg としたが、前者では有効3、無効5、後者で有効1、無効2で、これだけからでは特に差は見出せない。

症例2の混合感染の腎盂腎炎症例では投薬により *Pseudomonas aeruginosa* のみによる単独感染となったが、総菌数、膿尿は不変であり、このため総合効果は無効とされたが、 39.1°C の発熱が正常範囲内に解熱されており、有用性ありといえる1例であった。

Table 2 Overall clinical efficacy of Netilmicin in complicated U. T. I.

Pyuria		Cleared	Dereased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		1	3	4 (36.4%)	
Decreased				0	
Replaced				0	
Unchanged			7	7 (63.6%)	
Efficacy on pyuria	0 (0%)	1 (9.1%)	10 (90.9%)	Case total 11	
Excellent	0			Overall effectiveness rate 4/11 (36.4%)	
Moderate	4				
Poor (or Failed)	7				

Table 3 Overall clinical efficacy of Netilmicin classified by type of infection

Group		No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (27.3%)			3	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)					%
	3rd group (Upper U. T. I.)					%
	4th group (Lower U. T. I.)	1 (9.1%)		1		100 %
	Sub total	4 (36.4%)		1	3	25.0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	5 (45.4%)		2	3	40.0%
	6th group (No catheter indwelt)	2 (18.2%)		1	1	50.0%
	Sub total	7 (63.6%)		3	4	42.9%
Total		11 (100 %)		4	7	36.4%

一方、カテーテル留置群では有効2，無効6，非留置群では有効2，無効1と全国集計²⁾と同様の傾向を示した。

副作用に関しては、臨床症状、検査成績いずれについても特別なことはなかった。

Table 4 Bacteriological response to Netilmicin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>Klebsiella</i>	3	3 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33%)	2
<i>Serratia</i>	3	0 (0%)	3
Enterococcus	3	3 (100%)	
γ -hem streptococcus	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>Corynebacterium</i>	1	0 (0%)	1
Yeast-like-organism	1	0 (0%)	1
Total	21	14 (66.7%)	7

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in Netilmicin treatment

MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^8 cells/ml

Isolate	<0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	Total
<i>E. coli</i>			1/1					1/1
<i>P. vulgaris</i>			1/1					1/1
<i>Citrobacter</i> (+7) 7)		1/1						1/1
<i>P. aeruginosa</i>					1/1	0/1	0/1	1/3
<i>Serratia</i>							0/1	0/1
Enterococcus						2/2		2/2
<i>S. epid.</i> (+6)			1/1					1/1
Total		1/1 (100%)	3/3 (100%)		1/1 (100%)	2/3 (67%)	0/2 (0%)	7/10 (70%)

文 献

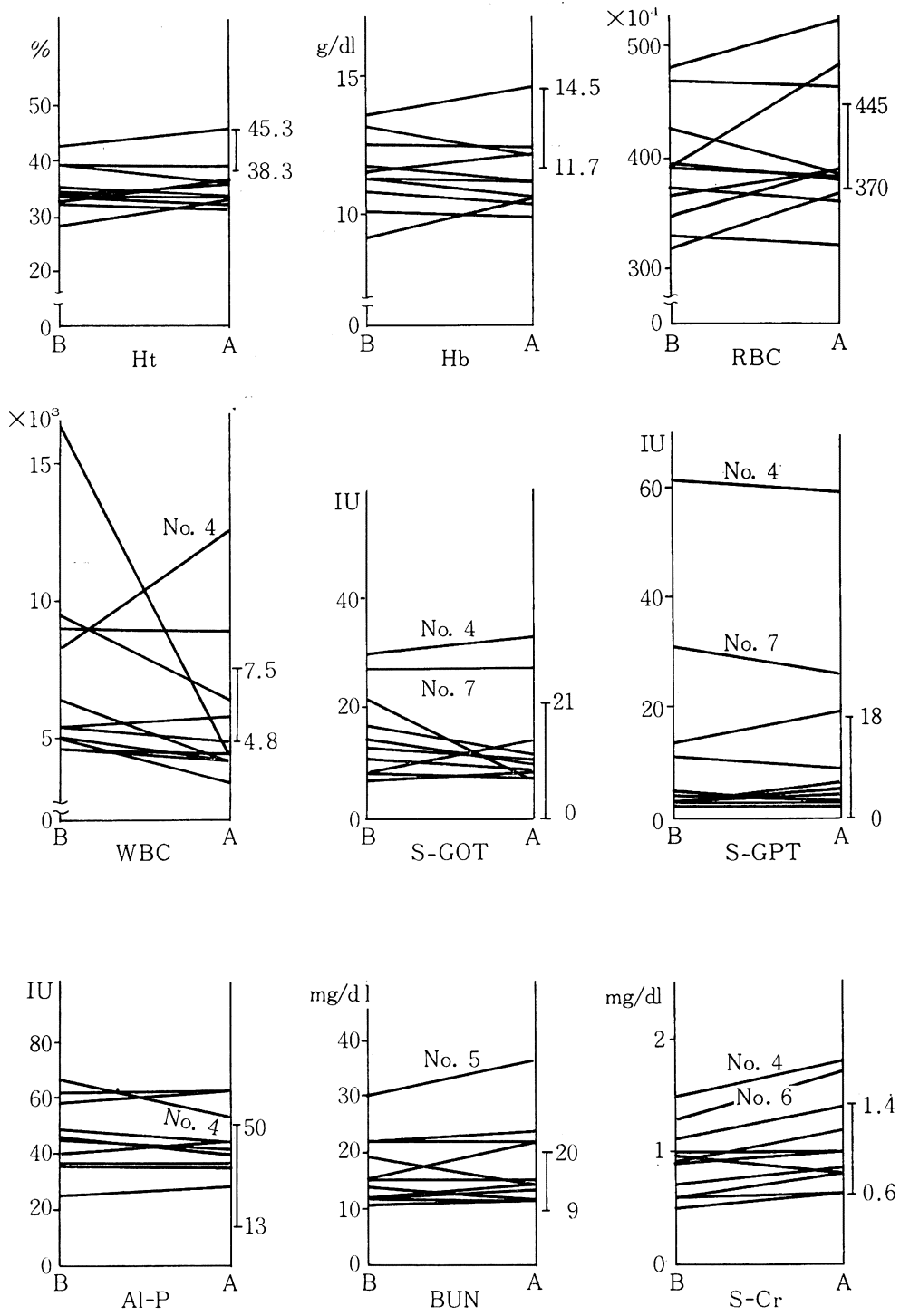
- 1) MILLER, G. H.; G. ARCIERI, M. J. WEINSTEIN & J. A. WAITZ: Biological Activity of Netilmicin, a Broad-Spectrum semisynthetic Aminoglycoside Antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 10:827~836, 1976
- 2) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム Netilmicin. 1979
- 3) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第二版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 4) 中内浩二: 難治性尿路感染症に対する Tobramycin による治療の経験. *Chemotherapy* 23: 1262~1265, 1975
- 5) 中内浩二, 島田馨, 稲松孝思, 尿路感染症ないし肺炎をもつ高齢者における Bacampicillin の治療経験. *Chemotherapy* 27: 228~233, 1979

Table 6 Laboratory findings

Case No.	Name	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (×10)		WBC (×10)		Eos. (%)		Platelet (×10)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	A. T.	28.5	32.7	9.1	10.6	316	366	6,600	4,200	1	0	17.4	17.8
2	T. S. ♀	31.8	30.9	10.2	9.9	329	323	16,300	4,400	0	1	23	31.7
3	K. Y.	35.2	36.1	11.7	11.2	370	361	4,700	4,500	2	0	14.6	15.1
4	T. S.	34.2	36.1	11.6	12.2	364	385	8,300	12,600			23.1	31.3
5	H. K.	33.8	33.7	11.4	11.2	390	383	4,700	4,300	0	0	13.2	11.3
6	S. A.	42.6	45.7	13.6	14.6	482	521	9,600	6,500	2	2	22.4	22.5
7	H. O.	33.3	31.8	10.8	10.4	390	483	4,800	4,300	8	2	18.4	18.4
8	S. K. (1)	34.4	33.4	11.3	10.7	388	378	4,900	3,400	1	1	18.9	17.0
9	S. K. (2)	38.9	36.4	13.2	12.1	417	389	5,400	4,800	3	1	—	17.0
10	S. T.	39	39	12.5	12.3	470	463	9,000	8,900	2	0.5	27.9	33.5
11	U. K.	32.3	37	10.7	11.9	347	389	5,400	5,700	8	2	30.7	27.9

Case No.	Name	S-GOT (u)		S-GPT (u)		Al-P (u)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		CRP		Remarks
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	A. T.	7	14	3	6	25	27	12	13	0.6	0.8	—	—	
2	T. S. ♀	7	5	1	1	45	39	13	11	0.5	0.6	6+	4+	
3	K. Y.	8	7	4	3	36	37	13	12	0.6	0.6	—	—	
4	T. S.	30	33	61	58	65	51	24	23	1.5	1.8	4+	2+	
5	H. K.	17	12	11	9	37	37	30	43	1.1	1.4	5+	5+	
6	S. A.	8	8	3	5	40	42	15	22	1.3	1.7	—	—	
7	H. O.	26	26	31	26	42	41	10	11	0.9	1.0	—	—	
8	S. K. (1)	13	11	5	3	62	61	15	15	0.9	1.2	—	—	
9	S. K. (2)	22	6	13	19	57	61	19	14	0.9	0.8	—	—	
10	S. T.	8	14	3	4	40	43	22	23	0.7	0.8	—	—	
11	U. K.	11	9	3	3	48	44	12	14	1	1	0.5+	0.5+	

Fig.1 Laboratory findings of Netilmicin treatment



CLINICAL STUDIES OF NETILMICIN ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS IN AGED SUBJECTS

KOJI NAKAUCHI, TAKEO MURAYAMA, and SHUICHI AKIMA

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Therapeutic experience with netilmicin was performed 11 times to 10 aged subjects with complicated urinary tract infections. The antibiotic agent exerted excellent antibacterial effect on various strains of pathogenic bacteria except some strains of *Serratia* and *Pseudomonas* in urine, and eradication of the pathogenic bacteria was seen in 66.7%, and no appearance of other bacteria was observed during the administration period of netilmicin. On the other hand, pyuria was not normalized in any cases, and only 1 case was improved. There was no excellent case, and 4 moderate and 7 poor cases, and 36.4% of effective rates, were obtained as the clinical results.

Daily dose of netilmicin was 150 mg in 8 cases and 200 mg in 3 cases, and no difference in effect was observed within the above dosage range.

No side effect was observed clinically, and laboratory findings suggested no adverse effect.