

## 泌尿器科領域における Netilmicin の基礎的・臨床的検討

岡田 敬司・村上 泰秀・河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

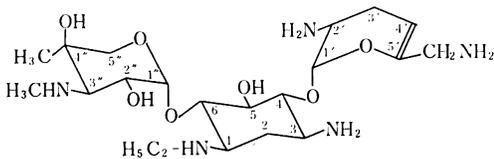
(主任 大越正秋教授)

米国シュering社で開発された新しいアミノ配糖体系抗生剤の Netilmicin について基礎的研究として、同剤 75 mg と 150 mg の筋注投与を健康成人各 2 名に行った。血中濃度のピークはいずれも 1 時間にあり、それぞれ 4.79  $\mu\text{g/ml}$ 、10.70  $\mu\text{g/ml}$  を示した。尿中回収率は 8 時間までで、それぞれ 80.3%、67.5% であった。また臨床的検討として本剤 75 mg または 100 mg を 1 日 2 回、5 日間 16 名の複雑性尿路感染症患者に投与し臨床効果をみた。UTI 薬効評価基準にて判定しうる 12 例中著効 2 例有効 5 例、無効 5 例で有効率は 58.3% であった。細菌学的効果としては *P. aeruginosa* 3 株中 2 株、*Enterococcus* 3 株中 2 株の消失を含む 24 株中 21 株が消失し、消失率 87.5% の良好な成績を得た。本剤によると思われる副作用は 16 例中 1 例も認められなかった。

## はじめに

Netilmicin は米国シュering社で開発された新しいアミノ配糖体系抗生剤であって、Sisomicin の deoxystreptamine 環の 1 位のアミノ基をエチル化して得られる半合成物質で Fig. 1 の構造式を有する。

Fig. 1 Netilmicin



本剤は従来のアミノ配糖体系抗生剤にくらべて、慢性腎毒性と聴器毒性が少ない点、さらには 2' 位の水酸基の adenylation、3 位のアミノ基の acetylation による不活化に抵抗するため他のアミノ配糖体系抗生剤に対する耐性菌にも感受性を示すといわれている<sup>1)</sup>。

われわれは上記のような特徴をもつ本剤を使用する機会があったので、基礎的検討として健康成人各 2 名に本剤の 75 mg、150 mg を 1 回筋注し、8 時間までの血中濃度、尿中回収率について検討した。また臨床的検討としては、東海大学病院泌尿器科入院患者のうち慢性複雑性尿路感染症患者 16 名に本剤を 1 回 75 mg もしくは 100 mg 1 日 2 回 5 日間筋注し、その臨床効果および細菌学的効果を検討した。

## I. 基礎的検討 (吸収排泄試験)

## 1. 方法

若い健康成人 4 名のうち 2 名に本剤 75 mg、2 名に 150 mg を 1 回筋注し、血中および尿中濃度を測定し

た。

測定法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カッブ法で行った。血中濃度は投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間に採血し、尿中濃度および回収率は投与後 2, 4, 6, 8 時間に採尿して行った。

## 2. 成績

血中濃度と尿中回収率は、Table 1, Table 2 に示すごとくであり、それぞれの平均値をグラフ化したものが Fig. 2, 3 である。

75 mg 投与時の血清中濃度のピーク値は投与後 1 時間にあり、4.79  $\mu\text{g/ml}$ 、150 mg 投与ではやはり投与後 1 時間にピーク値 10.70  $\mu\text{g/ml}$  があつた。また尿中

Fig. 2 Serum levels of Netilmicin

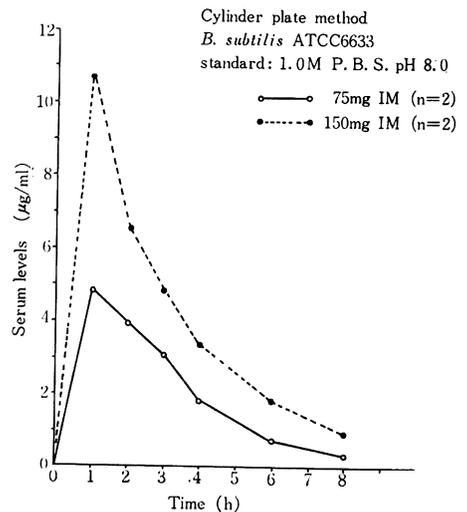


Table 1 Serum levels of Netilmicin

Dose	Subject	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )					
		1	2	3	4	6	8 hr.
75mg I. M.	A	4.96	4.19	3.53	1.65	0.81	0.32
	B	4.62	3.71	2.64	2.10	0.72	0.41
	Mean	4.79	3.95	3.09	1.88	0.77	0.37
150mg I. M.	C	9.75	5.60	5.19	3.74	2.04	1.22
	D	11.65	7.50	4.50	3.00	1.65	0.71
	Mean	10.70	6.55	4.85	3.37	1.85	0.97

回収率は8時間までで、75 mg 投与では80.3%、150 mg 投与では67.5%であった。いずれの場合も比較的良好な dose response がみられた。

## II. 臨床的検討

東海大学病院泌尿器科入院患者16名に本剤を1回75 mg もしくは100 mg 1日2回5日間投与した。対象疾患はいずれも慢性複雑性尿路感染症で、慢性膀胱炎13例、慢性腎盂腎炎3例で、年齢は38才から77才とほぼ高齢者によってしめられていた (Table 3)。

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準<sup>2)</sup>に準じて行った。16例のうち、この基準をみたすものは12例であり著

効2、有効5、無効5例で有効率58.3%であった。これらをUTI薬効評価基準の群別効果の表にあてはめるとTable 4のようになり、第1、5群のカテーテル留置症例は8例で有効率は、単独感染で1例有効、1例無効で50%、混合感染で1例著効、3例有効で66.7%、したがって62.5%と比較的良好な成績であった。つぎに膿尿、細菌尿に対する効果を示したものがTable 5である。また検出細菌に対する効果をみたものがTable 6であり、14菌種、24株に対する除菌効果は87.5%であった。

つぎに副作用であるが、自覚的に副作用を認めたものは16例中1例もなく、末梢血、血液化学的変動で本剤

Table 2 Urinary excretion

Dose	Subject		Urinary levels and recovery				
			0~2	2~4	4~6	6~8	0~8 hr.
75mg I. M.	A	levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	316	217	109	39.8	
		recovery (%)	46.3	23.1	13.1	4.51	87.0
	B	levels	171	147	73.5	18.5	
		recovery	37.6	20.6	10.8	4.32	73.3
	Mean	levels	244	182	91.3	29.2	
		recovery	42.0	21.9	12.0	4.42	80.3
150mg I. M.	C	levels	464	464	271	73.5	
		recovery	32.5	18.6	11.7	3.92	66.7
	D	levels	684	400	342	136	
		recovery	29.6	18.7	12.5	7.25	68.1
	Mean	levels	574	432	307	105	
		recovery	31.1	18.7	12.1	5.59	67.5

Table 3 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with Netilmicin (im)

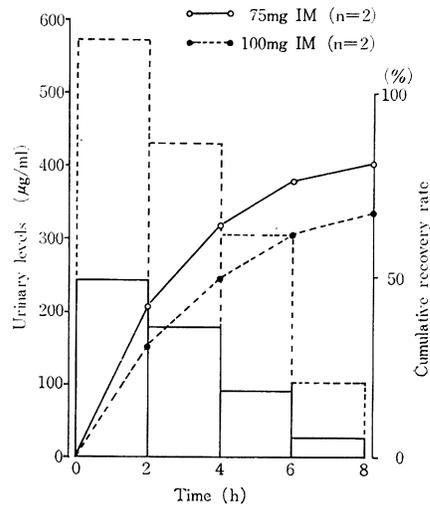
Case No.	Age BW (kg)	Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria
			Underlying condition			Dose mg × /day	Duration (day)	
1	60 53.0	F	C. C. C.	+	5	75 × 2	5	$\frac{+}{\pm}$
2	40 55.4	F	C. C. P. Renal calculi	+	1	75 × 2	5	$\frac{+}{\#}$
3	75 43.0	M	C. C. C. Bladder tumor	+	5	75 × 2	5	$\frac{\#}{\#}$
4	64	M	C. C. C. Prostatic carcinoma	+	1	75 × 2	5	$\frac{\#}{\#}$
5	69 59.0	M	C. C. C. B. P. H.	+	5	75 × 2	5	$\frac{\#}{-}$
6	61 49.0	F	C. C. C. Urethral prolapse	+	5	75 × 2	5	$\frac{+}{\#}$
7	55 41.0	F	C. C. C. Vesico-vaginal fistula	-	6	75 × 2	5	$\frac{\#}{\#}$
8	48	F	C. C. C. Vesico-vaginal fistula	+	5	75 × 2	5	$\frac{\#}{\pm}$
9	58 56.0	F	C. C. P. Renal calculus	+	3	75 × 2	5	$\frac{\#}{\pm}$
10	53 68.0	M	C. C. C. B. P. H.	-	6	75 × 2	5	$\frac{\pm}{\pm}$
11	38 56.0	F	C. C. C. Ureter stricture Renal calculi	-	6	75 × 2	5	$\frac{\#}{\pm}$
12	77 51.0	M	C. C. C. Bladder tumor	-	6	75 × 2	5	$\frac{\pm}{\pm}$
13	38	F	C. C. P.	-	3	100 × 2	5	$\frac{\#}{\#}$
14	72	M	C. C. C. B. P. H. Renal calculi Cystic calculi	-	2	100 × 2	5	$\frac{\pm}{-}$
15	76	F	C. C. C. Bladder tumor	-	4	100 × 2	5	$\frac{\#}{-}$
16	45	M	C. C. C. Urethro injury	+	5	100 × 2	5	$\frac{\#}{\pm}$

C. C. C. : Chronic Complicated Cystitis  
B. P. H. : Benign Prostatic Hypertrophy

C. C. P. : Chronic Complicated Pyelonephritis

Bacteria		Evaluation	Side effects
Species	Count		
<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>E. coli</i>	$10^7$ $10^7$ $10^7$	Moderate	—
—	—		
<i>P. mirabilis</i>	$10^4$		
<i>S. aureus</i> <i>A. anitratus</i> <i>Candida</i> sp.	$10^7$ $10^7$ $10^8$	Poor	—
—	—		
<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$10^7$ $10^7$		
<i>A. anitratus</i> <i>A. xylosoxydans</i> Enterococcus	$10^7$ $10^7$ $10^7$	Excellent	—
—	—		
$\beta$ -streptococcus <i>S. epidermidis</i>	$10^5$ $10^3$		
—	—	Moderate	—
<i>P. mirabilis</i> Enterococcus	$10^7$ $10^5$		
Enterococcus <i>Candida</i>	$10^7$ $10^5$		
<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> Enterococcus	$10^7$ $10^3$ $10^3$	Poor	—
<i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i>	$10^3$ $10^2$		
—	—		
<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	$10^7$ $10^3$	Moderate	—
—	—		
<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	$10^3$ $10^3$	/	—
—	—		
<i>E. coli</i> Streptococcus <i>Corynebacterium</i>	$10^3$ $10^3$ $10^2$	/	—
Enterococcus <i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i>	$10^5$ $10^3$ $10^3$		
<i>Corynebacterium</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i>	$10^3$ $10^3$ $10^3$		
<i>P. aeruginosa</i> $\gamma$ -streptococcus	$10^7$ $10^3$	Poor	—
—	—		
<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	$10^3$ $10^3$	/	—
—	—		
<i>E. coli</i> —	$10^6$	Excellent	—
—	—		
<i>P. aeruginosa</i> <i>P. morgani</i> <i>P. rettgeri</i> <i>S. marcescens</i> <i>Corynebacterium</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i>	$10^6$ $10^6$ $10^6$ $10^3$ $10^3$ $10^3$ $10^3$	Moderate	—

Fig. 3 Urinary excretion of Netilmicin



によると思われるものもなかった。Table 7 に検査値の変動を示してある。

Ⅲ. 考 按

化学療法剤の進歩につれ、従来無効とされていた菌種に対しても有効性を示す薬剤が開発されつつあり、とくに合成ペニシリン、セファロsporin系薬剤でその傾向が著しい。こういった傾向は  $\beta$ -lactam 系抗生剤ばかりでなく、Amikacin のようにアミノ配糖体系抗生剤にも認められる。従来の Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Dibekacin (DKB) などのアミノ配糖体系抗生剤に対する耐性菌の増加がいわれる今日、そのような菌種に対する有効な薬剤として本剤が米国シリング社で開発された。本剤は Sisomicin の 1-N-ethyl 誘導体で薬力学的な態度は GM とほぼ同様とされている。急性毒性は GM より強いが慢性毒性は GM より低いといわれる<sup>3)</sup>。

本剤の特徴は従来のアミノ配糖体系抗生剤 (AGs) 耐性菌に対して有効であるという点であるが、これは AGs の不活化部位である 3-NH<sub>2</sub> の Acetylation, 3'-OH の Phosphorylation, 2'-OH の Adenylation などに対する不活化酵素を持つ AGs 耐性菌に対して有効であるということであり、これらの不活化酵素を持つ耐性菌の多い欧米で高く評価されている<sup>1)</sup>。したがって耐性パターンが異なる場合には、また異った評価を受けるのは当然である。

Fu ら<sup>4)</sup> は 0.8 µg/ml で *Staphylococcus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* の 90% 以上が発育阻止され、*P. aeruginosa* は 3.1 µg/ml 以下で 78% の発育

Table 4 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)	2 (16.7%)		1	1	50 %
	2nd group (Post prostatectomy)					%
	3rd group (Upper U. T. I.)	2 (16.7%)		1	1	50 %
	4th group (Lower U. T. I.)	1 ( 8.3%)	1			100 %
	Sub total	5 (41.7%)	1	2	2	60 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	6 (50 %)	1	3	2	66.7%
	6th group (No catheter indwelt)	1 ( 8.3%)			1	0 %
	Sub total	7 (58.3%)	1	3	3	57.1%
Total		12 (100 %)	2	5	5	58.3%

が阻止されたとし、Enterococcus, *S. marcescens*, *Providencia* は 3.1 µg/ml 以下では発育阻止ができなかったとしている。また sodium, calcium, magnesium の存在下で抗菌力が低下するとのべており、点滴で使用せざるを得ない場合には問題となろう。また Fu ら<sup>4)</sup>、KALIENS ら<sup>5)</sup>、MEYER ら<sup>6)</sup> は GM 耐性の *Providencia*, *Pseudomonas* に対しては本剤にも耐性で AMK が有効であるとしている。また Fu ら<sup>4)</sup> は GM 耐性の *Serratia* の95%、インドール陽性 *Proteus* の83%が本剤に耐性であり、AMK に感受性があったとしている。しかしながら *Pseudomonas* に対する抗菌力については agar

と broth でその差が 2~16 倍あったという報告があり興味深い<sup>7)</sup>。

また本剤と他剤の Synergism についての検討も報告されており Fu ら<sup>8)</sup> は CBPC との併用で *Pseudomonas* 46株中21株に相乗作用が認められたとしている。本邦では *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, については GM と同等、AMK より優れた抗菌力を示し、*P. aeruginosa*, *Serratia* については AMK と同等、GM より劣った成績を示している<sup>1)</sup>。また GM 耐性 *Serratia* に対しては AMK とほぼ同程度の抗菌力を示している<sup>1)</sup>。

Table 5 Overall clinical efficacy of Netilmicin in complicated U. T. I.

Pyuria / Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	1	2	5 (41.7%)
Decreased				
Replaced		2	2	4 (33.3%)
Unchanged		1	2	3 (25 %)
Efficacy on pyuria	2 (16.7%)	4 (33.3%)	6 (50%)	Case total 12
Excellent		2 (16.7%)	Overall effectiveness rate 7/12 (58.3%)	
Moderate		5		
Poor (or Failed)		5		

Table 6 Bacteriological response to Netilmicin

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	2	1	1
$\beta$ -streptococcus	1	1	
Enterococcus	3	2	1
<i>E. coli</i>	3	3	
<i>P. mirabilis</i>	2	2	
<i>P. morgani</i>	1	1	
<i>P. rettgeri</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1
<i>A. anitratus</i>	2	2	
<i>A. xylosoxydans</i>	1	1	
Total	24	21(87.5%)	3

吸収・排泄については、75 mg 筋注の場合 血中濃度のピークは筋注後 30 分にあり 6.30  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 5.72  $\mu\text{g/ml}$  とされており<sup>1)</sup>。われわれの行った結果では 1 時間後で 4.79  $\mu\text{g/ml}$  であり、やや低い値となっている。また 150 mg 筋注時との差も明らかに dose response を示していた。また尿中排泄については、75 mg 投与では 6 時間までで 60.1% の回収率が得られたということである<sup>1)</sup>が、われわれの施設で行った結果では

6 時間までで 75.9%、8 時間までで 80.3% であった。しかし 150 mg 投与では 6 時間までで 61.9%、8 時間までで 67.5% の回収率を得ており、尿路感染症に有効であろうことが推測された。

われわれの施設では 16 例に投与し、13 例が 75 mg 1 日 2 回投与、4 例が 100 mg 1 日 2 回投与であったが、特別な副作用もなく全員 5 日間筋注を終了した。全例、慢性複雑性尿路感染症で 13 例が慢性膀胱炎、3 例が慢性腎盂腎炎であるが UTI 薬効評価基準にあう症例は、慢性膀胱炎の 9 例と慢性腎盂腎炎の 3 例の計 12 例である。これらの症例を UTI 薬効評価基準に従って臨床効果を見ると著効 2 例、有効 5 例、無効 5 例となり有効率 58.3% であり、泌尿器科における全国集計の 40.9% よりやや良い成績であった<sup>1)</sup>。これは留置カテーテル症例における成績がかなり良かったためと思われる。また細菌学的効果でも *P. aeruginosa* 3 株中 2 株、Enterococcus 3 株中 2 株消失など全部で 24 株中 21 株が消失し、87.5% の良好な消失率を見た。これらの菌株は GM 耐性株でなかったが、副作用もとくに認められず尿路感染症に有用であろうと考えられた。

## 文 献

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

Table 7 Clinical laboratory findings

Case No.	GOT (u)		GPT (u)		Al-P (u)		BUN (mg/dl)		s-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	11	24	10	—	45	56	9	12	0.9	0.4
2	26	14	12	28	59	85	16	21	0.8	1.4
3	30	23	33	32	78	74	9	15	1.0	1.0
4	25	36	26	31	258	254	12	12	0.6	0.7
5	23	16	21	15	85	89	17	12	1.3	1.2
6	24	18	16	12	124	123	10	10	0.7	0.8
7	12	12	8	8	40	46	14	13	1.0	0.9
8	27	18	43	31	83	85	10	14	0.7	0.8
9	7	14	3	7	47	46	12	13	0.8	0.8
10	13	14	14	13	103	96	12	13	1.0	1.1
11	14	27	13	15	66	73	8	11	0.8	0.7
12	23	19	17	15	54	53	17	15	0.9	0.8
13	13	9	17	8	59	58	11	14	0.4	0.6
14	21	21	18	22	66	80	20	22	1.1	1.2
15	12	12	9	9	100	114	28	26	1.1	1.3
16	46	32	51	49	432	268	11	13	0.7	0.5

- 3) MILLER, G. H.; G. ARCIERI, M. J. WEINSTEIN & J. A. WAITZ: Biological Activity of Netilmicin, a Broad-Spectrum Semisynthetic Aminoglycoside Antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 827~836, 1976
- 4) FU, K.P. & H.C. NEU: In Vitro Study of Netilmicin Compared with Other Aminoglycosides. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*, 526~534, 1976
- 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 & Chemoth.* 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 & Chemoth.* 677~681, 1976
- 7) DHAWAN, V.; E. MARSO, W. J. MARTIN & L. S. YOUNG: In Vitro Studies with Netilmicin Compared with Amikacin, Gentamicin and Tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 64~73, 1977

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN IN THE UROLOGY

KEISHI OKADA, YASUHIDE MURAKAMI, NOBUO KAWAMURA  
and MASA AKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University School of Medicine  
(Director: Professor MASA AKI OHKOSHI)

Laboratory study on Netilmicin, a recently developed aminoglycoside by Schering and Co., U.S.A., were performed by intramuscular injection of 75 mg or 150 mg of Netilmicin to 2 healthy volunteers for each dose. The peak bloodlevel of Netilmicin was attained in 1 hour after the injection, showing 4.75  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 10.70  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively. Urinary recovery during 8 hours was 80.3% and 67.5%, respectively.

Clinical study was performed in 16 cases of complicated urinary tract infections; that is, 75 mg or 100 mg of Netilmicin was administered twice daily for 5 days. Out of 16 cases, the effect of Netilmicin could be judged by the UTI criteria in 12 cases; 2 excellent, 5 moderate and 5 poor cases (58.3% of effective rates) were observed. Bacteriologically, Netilmicin was effective against 2 *P. aeruginosa* out of 3 and 2 Enterococci out of 3, and as a total effect, 21 strains out of 24 were eradicated by the antibiotic, 87.5% of eradication rates. No side effect due to Netilmicin was observed.