

尿路感染症に対する Netilmicin の基礎的、臨床的検討

長谷川義和・磯貝和俊

大垣市民病院泌尿器科

坂 義人・加藤直樹・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

Netilmicin について基礎的、臨床的検討を加えた結果、次のような結論を得た。

- 1) 尿路由来 *P. aeruginosa* 52株に対する抗菌力は GM, AMK と同程度であった。GM に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、Netilmicin に比較的感受性を示す株を少なからず認めた。GM, Netilmicin に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示す株は AMK に感受性を示す傾向にあった。
- 2) Netilmicin 75 mg 筋注後の血中濃度は1時間後に $5.6 \mu\text{g/ml}$ とピークを示し、半減期は1.47時間であった。尿中排泄は1時間までに $39.8 \mu\text{g/ml}$ とピークを示し、6時間までの尿中回収率は36.0%であった。
- 3) 複雑性尿路感染症患者10名に Netilmicin 75 mg または 100 mg を1日2回、4～5日間筋注し総合有効率は18%であった。しかしこのうち混合感染カテーテル非留置群は50%という比較的高い有効率を示した。投与後100%の消失率を示した菌株の MIC は $25 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。しかし菌種によっては $25 \mu\text{g/ml}$ 以下でも存続したり、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上でも消失するものがあった。
- 4) 本剤による副作用と考えられる症例は認めなかった。

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物質で、その化学構造は Gentamicin C_{1a} に類似した新しいアミノ配糖体系抗生物質である (Fig.1)。抗菌力は、アミノ配糖体系抗生剤感受性菌には Gentamicin (以下 GM と略す) と近似しているが、一方アミノ配糖体系抗生剤耐性グラム陰性桿菌の多くに対しても感受性を認める¹⁾。

ちなみに GM 耐性 *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* 等の多くは Netilmicin に高い感受性を示す。しかし GM 耐性 *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Providencia* 等は Netilmicin にも耐性を示すことが多い。しかしながら Amikacin (以下 AMK と略す) に対してこれらの菌種は高い感受性を示す^{2) 3)}。急性毒性は GM に比し幾分強いが、慢性毒性は軽度である¹⁾。また、腎、第Ⅷ脳神経に与える影響も GM に比べ軽度であるが、神経筋遮断作用はやや強いといわれる⁴⁾。しかし、臨床的には未だこの神経筋遮断作用の報告はない⁴⁾。

今回われわれは、Netilmicin について若干の基礎的ならびに臨床的検討の機会を得たのでその結果を報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

尿路感染症由来の *P. aeruginosa* 52株について GM 及び AMK を対照薬剤として Netilmicin の MIC を測定した。使用培地は増菌用として Trypticase Soy Broth (BBL) を、薬剤感受性測定用として Heart Infusion Agar (栄研) を使い、測定は日本化学療法学会標準法に従った。

2) 実験成績

10^8 cells/ml 接種において Netilmicin の MIC のピークは AMK と同じ $12.5 \mu\text{g/ml}$ であったが、GM のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ に10株、 $>100 \mu\text{g/ml}$ に17株と二相性を示した (Fig.2)。これを累積分布でみると3者間に大きな差を認めないが、GM においては $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示す株が他の2薬剤に比し2～4倍多いという特徴を認めた (Fig.3)。 10^6 cells/ml 接種では、ピークは Netilmicin と GM が $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり、AMK は $3.13 \mu\text{g/ml}$ と $6.25 \mu\text{g/ml}$ に同数の菌株を

Fig.1 Chemical structure of Netilmicin

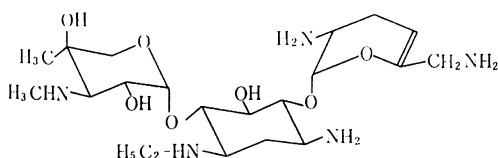


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

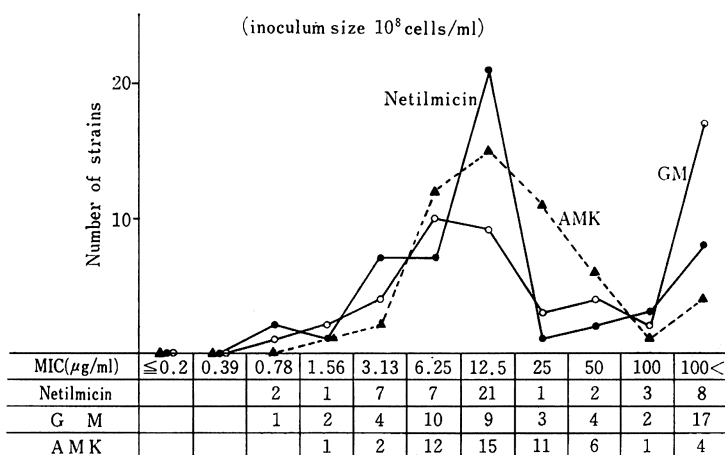
P. aeruginosa 52 strains

Fig. 3 Cumulative percentage of sensitivity

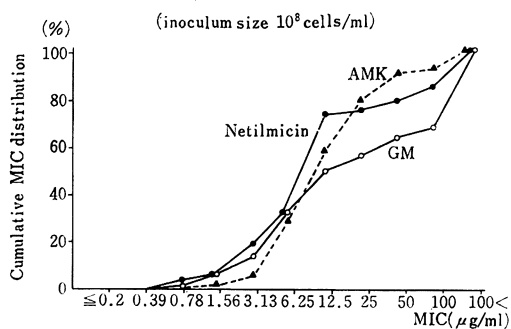
P. aeruginosa 52 strains

Fig. 5 Cumulative percentage of sensitivity

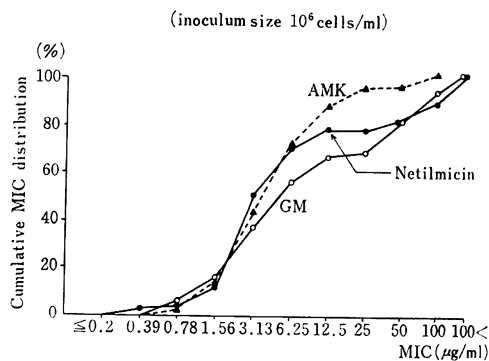
P. aeruginosa 52 strains

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

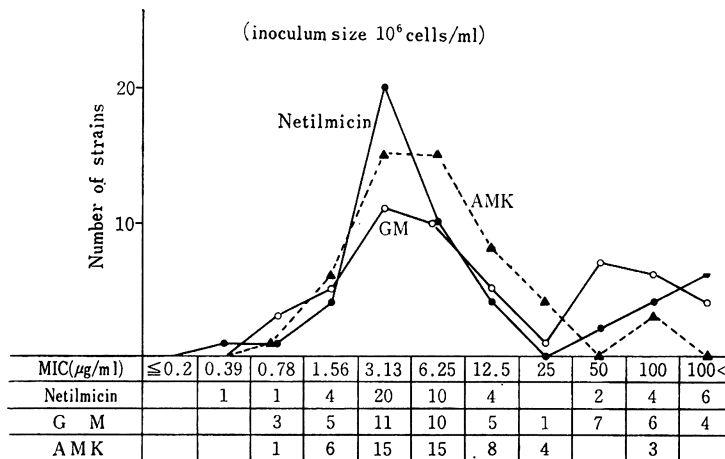
P. aeruginosa 52 strains

Fig. 6 Correlogram of MICs between Netilmicin and GM

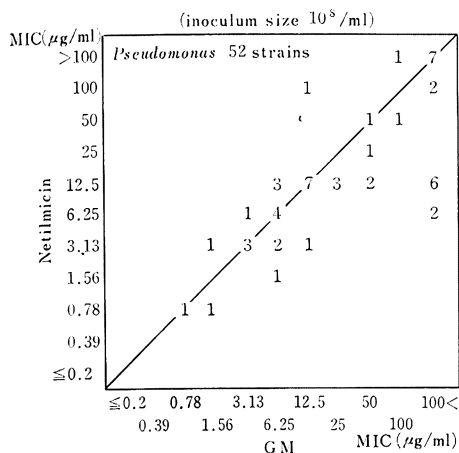
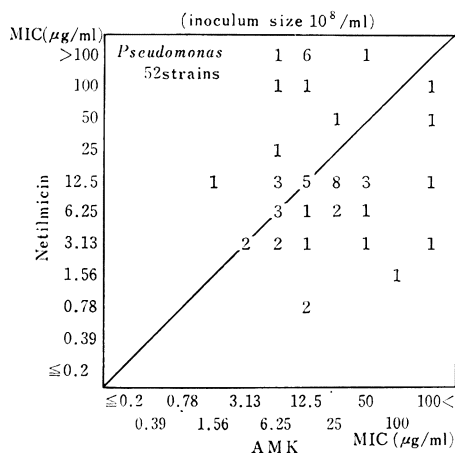
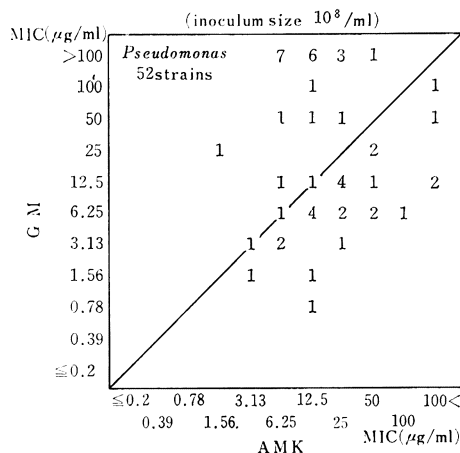


Fig. 7 Correlogram of MICs between Netilmicin and AMK



認め、 10^8 cells/ml 接種との間に 1~2 管の差を示した。また GM, Netilmicin に対して ≥ 100 μ g/ml の菌株は 10 株ずつ認めたが、AMK では 3 株であった

Fig. 8 Correlogram of MICs between GM and AMK



(Fig. 4)。累積分布では 10^8 cells/ml 接種同様大差を認めなかった (Fig. 5)。Correlogram において、3 薬剤間にはおおむね相関がみられるが、GM に ≥ 100 μ g/ml の菌株 19 株のうち Netilmicin に対して 6 株が 12.5 μ g/ml、2 株が 6.25 μ g/ml、1 株が 50 μ g/ml の MIC を示した。これに対し、Netilmicin に ≥ 100 μ g/ml の菌株 11 株のうち GM に対して 1 株が 12.5 μ g/ml の MIC を示したのみで、残りの株の MIC は ≥ 100 μ g/ml であった (Fig. 6)。Netilmicin と AMK との間では、Netilmicin に ≥ 100 μ g/ml を示す菌株 11 株のうち AMK に対して 7 株が 12.5 μ g/ml、2 株が 6.25 μ g/ml、1 株が 50 μ g/ml の MIC を示した (Fig. 7)。GM と AMK との間では、GM に ≥ 100 μ g/ml を示す菌株 19 株のうち AMK に対して 7 株が 6.25 μ g/ml、さらに 7 株が 12.5 μ g/ml、3 株が 25 μ g/ml、1 株が 50 μ g/ml の MIC を示した (Fig. 8)。Netilmicin 及び GM に対して、同時に ≥ 100 μ g/ml の MIC を示した菌株は 10 株あり、このうち AMK に対し、6 株が 12.5 μ g/ml、3 株が 6.25 μ g/ml、1 株が 50 μ g/ml の MIC を示した。

2. 吸収・排泄

1) 実験方法

健康成人男子 1 名 (体重 70 kg) に Netilmicin 75 mg を筋肉内投与し、投与後 6 時間までの血中濃度ならびに

Table 1 Clinical summary of U. T. I.

No.	Age	Sex Body weight	Diagnosis Underlying Condition	Catheter (route)	U. T. I. grouping	Treatment		Symptoms*
						Dose mg $\times$ /day	Duration (day)	
1	74	♀	<u>C. C. C.</u> Bladder cancer	+ (urethra)	G-1	75 $\times$ 2	5	$\frac{(-)}{(-)}$
2	80	♂ 55kg	<u>C. C. C.</u> Penis cancer	—	G-4	75 $\times$ 2	5	$\frac{(-)}{(-)}$
3	45	♀	<u>C. C. P.</u> Uterin cancer	rt. + (ureter) lt. + (nephrostomy)	G-5	75 $\times$ 2	5	$\frac{(-)}{(-)}$
4	25	♂ 51kg	<u>C. C. C.</u> Urethral injury	+ (cystostomy)	G-5	75 $\times$ 2	5	$\frac{(-)}{(-)}$
5	74	♂ 47kg	<u>C. C. P.</u> rt. ureter stone	—	G-3	100 $\times$ 2	4	<u>fever, lumbago</u> $\frac{(-)}{(-)}$
6	83	♂ 42kg	<u>C. C. C.</u> <u>B. P. H.</u>	—	G-6	100 $\times$ 2	4	$\frac{(-)}{(-)}$
7	73	♂ 50kg	<u>C. C. P.</u> Bladder cancer	+ rt. nephrostomy	G-5	100 $\times$ 2	5	$\frac{(-)}{(-)}$
8	74	♂ 68kg	<u>C. C. C.</u> Bladder cancer	—	G-6	100 $\times$ 2	5	$\frac{(-)}{(-)}$
9	59	♂ 59kg	<u>C. C. C.</u> Bladder cancer	—	G-6	100 $\times$ 2	5	$\frac{(-)}{(-)}$
10	71	♂ 70kg	<u>C. C. C.</u> Bladder cancer	—	G-6	100 $\times$ 2	5	$\frac{(-)}{(-)}$

cases treated with Netilmicin

Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation***		Side effect
	Species	Count	MIC (10 ⁸ /ml)	UTI	Dr's	
$\frac{(+)}{(+)}$	NF-GNR** NF-GNR	$\frac{10^7}{10^6}$	>100	Poor	Poor	(-)
$\frac{(+)}{(+)}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^5}{10^6}$		Poor	Poor	(-)
$\frac{(+)}{(+)}$	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	$\frac{10^7}{10^5}$	$\frac{25}{6.25}$ >100	Poor	Poor	(-)
$\frac{(+)}{(+)}$	<i>K. pneumoniae</i> NF-GNR <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{\text{---}}$	6.25 $\frac{12.5}{\text{---}}$	Poor	Poor	
$\frac{(+)}{(+)}$	<i>K. pneumoniae</i> NF-GNR	$\frac{10^7}{10^7}$	>100 >100			
$\frac{(+)}{(+)}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> NF-GNR	$\frac{10^7}{10^7}$	>100 >100			
$\frac{(\pm)}{(\pm)}$	<i>P. morganii</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{\text{---}}$	$\frac{6.25}{25}$ 12.5	Poor	Poor	(-)
$\frac{(\pm)}{(\pm)}$	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{\text{---}}{10^7}$	$\frac{25}{25}$			
$\frac{(\pm)}{(\pm)}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	25 25			
$\frac{(+)}{(\pm)}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^4}{10^5}$	$\frac{1.56}{1.56}$	Poor	Poor	
$\frac{(\pm)}{(\pm)}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^5}{10^4}$	$\frac{1.56}{25}$ 1.56	Poor	Poor	(-)
$\frac{(\pm)}{(-)}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i>	$\frac{>10^5}{>10^5}$	$\frac{12.5}{3.13}$ 6.25 6.25	Poor	Poor	(-)
$\frac{(+)}{(-)}$	<i>Serratia</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. aureus</i> (-)	$\frac{>10^5}{>10^5}$	>100 12.5 0.39	Excellent	Excellent	(-)
$\frac{(\pm)}{(-)}$	<i>Serratia</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> (-)	$\frac{>10^5}{>10^5}$	>100 12.5 3.13	Excellent	Excellent	(-)
$\frac{(+)}{(\pm)}$	<i>Serratia</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> <i>Serratia</i>	$\frac{>10^5}{>10^5}$	>100 0.09 0.2 $\frac{12.5}{>100}$	Poor	Poor	(-)

*Before treatment

**NF-GNR: glucose-nonfermentative gram-negative rods except for *P. aeruginosa*

After treatment

***UTI: Criteria by the committee of UTI

Dr's : Dr's evaluation

尿中排泄の測定を行なった。検定菌として *M. luteus* ATCC 9341 を用い、thin layer cup method にて行なった。検定用培地には Heart Infusion Agar (栄研) を用いた。検体の希釈は $\frac{1}{15}$ M Phosphate Buffer, PH 7.0 にて行なった。

2) 実験成績

血中濃度は $\frac{1}{6}$ 時間値 3.9 $\mu\text{g/ml}$, $\frac{1}{2}$ 時間値 4.4 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間値は 5.6 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、以後 2 時間値 3.4 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間値 1.8 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間値 0.8 $\mu\text{g/ml}$ と下降し、6 時間値は 0.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した (Fig. 9)。なお半減期は 1.47 時間であった。次に尿中濃度をみると、投与後 1 時間以内では 39.8 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示しており、以後 1~2 時間で 29.3 $\mu\text{g/ml}$, 2~4 時間で 20.6 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間で 15.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄量は 6 時間までに 27.2 mg で、回収率は 36.0% であった (Fig. 10)。

II. 臨床的検討

1. 対象

昭和53年9月から11月までに岐阜大学泌尿器科に入院中の4名と、昭和54年3月から7月までに大垣市民病院泌尿器科に入院中の6名の複雑性尿路感染症患者計10名が投与対象となった。なお両側の尿管皮膚瘻術、腎瘻術を施行した症例は、左右腎をおのおの1例と数え効果判定を行なった。症例の内訳は上部尿路感染症4例、下部尿路感染症6例、前立腺術後感染症1例で、このうち5例は留置カテーテル症例であった。

2. 投与方法

Netilmicin 75 mg または 100 mg を 1 日 2 回、4 日ないし 5 日間筋肉内注射で投与した。投与中、臨床効果に影響をきたす併用薬剤はいっさい用いなかった。臨床効果判定は UTI 薬効評価基準³⁾にしたがった。

3. 臨床成績

1) 臨床効果

Netilmicin を投与した各症例の詳細は Table 1 に示す如くである。11例はすべて複雑性尿路感染症で、総合臨床効果は著効2例、有効0例、無効9例となり、有効率は18%であった (Table 2)。疾患病態群別に臨床効果をみると、単独感染の3例はすべて無効であったが、混合感染8例中2例が著効を示し、有効率25%であった。カテーテル留置症例は全例無効であり、カテーテル非留置症例6例中2例に著効をみとめ、有効率は33%であった (Table 3)。次に Netilmicin の投与量、投与期間について比較してみると、まず投与量では 75 mg 1 日 2 回、投与群 5 例は全例無効であり、100 mg 1 日 2 回、投与群 6 例では著効2例で有効率33%であった。次

Fig. 9 Serum levels of Netilmicin

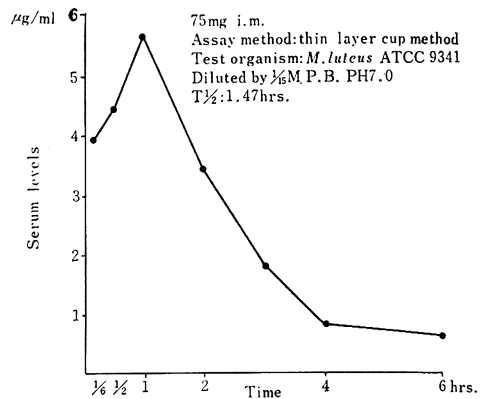
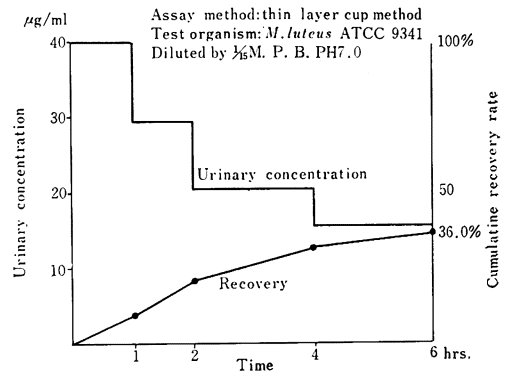


Fig. 10 Urinary concentration and Excretion of Netilmicin 75 mg i.m.



に投与方法との関係でみると 75 mg 1 日 2 回、5 日間投与群 2 例では全例とも無効であったが、100 mg 1 日 2 回、5 日間投与群 4 例中著効は 2 例で有効率50%であった。

2) 細菌学的検討

Netilmicin 投与前に尿路から分離された菌株は26株で、このうち15株 (58%) が消失し11株が存続した (Table 4)。投与後出現菌は *P. putida* 1株で、その MIC は接種菌量 10^8 cells/ml では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。菌株の消長を MIC との関係でみてみると、100%の消失率を示したのは *E. coli*, *K. oxytoca*, *S. marcescens*, *P. morgani*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis* で MIC はすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。一方 *K. pneumoniae* の2株と、*P. mirabilis* の1株は MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下にもかかわらず全株存続した。また、分離菌株中最も多い *P. aeruginosa* では1株未測定であったが、測定菌株のうち MIC が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示した2株がともに存続し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ の3株中2株が存続した。*Serratia* は >100 $\mu\text{g/ml}$ を示しているにもかかわらず3株中2株の消失をみた (Table 5)。

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

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2			2 (18%)
Decreased				0
Replaced				0
Unchanged	1		8	9 (82%)
Efficacy on pyuria	3 (27%)	0	8 (73%)	Case total 11
Excellent	2 (18%)		Overall effectiveness rate 2/11 (18%)	
Moderate	0			
Poor (or Failed)	9 (82%)			

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

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter-indwelt)	1 (9%)	0	0	1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	0				
	3rd group (Upper U. T. I.)	1 (9%)	0	0	1	0%
	4th (Lower U. T. I.)	1 (9%)	0	0	1	0%
	Sub total	3 (27%)	0	0	3	0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (36%)	0	0	4	0%
	6th group (No catheter indwelt)	4 (36%)	2	0	2	50%
	Sub total	8 (73%)	2	0	6	25%
Total		11(100%)	2	0	9	18%

3) 副作用

Netilmicin を投与した10名について投与前後の血液生化学的検索として、RBC、WBC、Ht、Platelet、GOT、GPT、Al-P、BUN、Creatinine について検討した (Table 6)。このうち投薬前に異常値であったものがさらに悪化したもの (D) が RBC に2例、WBC に2例、Ht に3例、GOT に2例、BUN に1例であり、投薬前に正常であったものが投薬後に異常となったもの (E) が GPT に1例、Al-P に2例、BUN に2例、Creatinine に1例であった。しかしながら癌末期の症例3で Al-P が55(I. U.)→139(I. U.)、GOTが44(K.

U.)→57(K. U.) に上昇したことを除き、検査値の高値での軽度変動はそれぞれの基礎疾患にもとづくものと考えられ、本剤投与により明らかに検査値が悪化したと考えられる症例は無かった (Table 7)。また、自覚症状に異常が認められた例もなかった。

Ⅲ. 考 按

近年、難治性尿路感染症の起因菌となる *P. aeruginosa* および腸内細菌をはじめとするグラム陰性桿菌に対して、GMをはじめとするアミノ配糖体系抗生物質がすぐれた抗菌力を有することからその使用頻度は増加の傾

Table 4 Bacteriological response to Netilmicin in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	0 (0%)	2
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>Serratia</i>	3	2 (67%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	0 (0%)	1
<i>P.morganii</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	6	1 (17%)	5
NF-GNR	2	0 (0%)	2
<i>S. aureus</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	5	5 (100%)	0
Total	26	15 (58%)	11

*: regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in Netilmicin treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^8 cells/ml											Not done	Total
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$100 <$		
<i>E. coli</i>					1/1								1/1
<i>K. pneumoniae</i>						0/1		0/1					0/2
<i>K. oxytoca</i>					1/1								1/1
<i>S. marcescens</i>								1/1					1/1
<i>Serratia</i>											2/3		2/3
<i>P. mirabilis</i>								0/1					0/1
<i>P.morganii</i>						1/1							1/1
<i>P. aeruginosa</i>				0/2			1/3					0/1	1/6
NF-GNR												0/2	0/2
<i>S. aureus</i>	1/1	1/1											2/2
<i>S. epidermidis</i>	1/1												1/1
<i>S. faecalis</i>						1/1	3/3	1/1					5/5
Total	2/2 (100%)	1/1 (100%)		0/2 (0%)	2/2 (100%)	2/3 (67%)	4/6 (67%)	2/4 (50%)			2/3 (67%)	0/3 (0%)	15/26 (58%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

向にある。とりわけ GM は1968年の市販開始以来10年以上を経っており、この間に耐性菌増加の報告が諸家により数多くなされている^{9)~10)}。新しいアミノ配糖体系抗生物質である Netilmicin の抗菌力について GM, AMK

と比較してみると、*P. aeruginosa* 10^8 cells/ml 接種では Netilmicin の MIC のピークは $12.5 \mu\text{g/ml}$ にありこれは AMK と同じであったが、GM の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ と $>100 \mu\text{g/ml}$ に山があり、前2者に比し耐性

Table 6 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test result*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	10	1 (10%)	2 (20%)	5 (50%)	2 (20%)	0	0
WBC	10	5 (50%)	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	0	0
Ht	10	1 (10%)	2 (20%)	4 (40%)	3 (30%)	0	0
Platelet	7	7 (100%)	0	0	0	0	0
GOT	10	7 (70%)	1 (10%)	0	2 (20%)	0	0
GPT	10	8 (80%)	1 (10%)	0	0	1 (10%)	0
Al-P	10	8 (80%)	0	0	0	2 (20%)	0
BUN	10	4 (60%)	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	2 (20%)	0
S. creat.	10	9 (90%)	0	0	0	1 (10%)	0

*

A : Within normal range
 B : Improved
 C : Abnormal value
 (no deterioration)
 D : Abnormal value
 (deterioration)
 E : Deterioration from normal
 range

株の多い傾向がみられた。次に Netilmicin に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示す菌株11株のうち GM に対して1株のみが $12.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、残りの株はすべて $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であったが、反対に GM に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示す菌株19株のうち Netilmicin に対して6株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、2株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、1株が $50 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。すなわち、GM 耐性で Netilmicin に比較的感受性を示す株が少なからず認められた。Netilmicin, GM に対し共に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示す10株中、AMK に対して6株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、3株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ と感受性を示した。これらは KANTOR ら⁴⁾ のいうように、Netilmicin および GM 耐性 *P. aeruginosa* が AMK に対し感受性を示すという傾向を示唆するものと思われる。

Netilmicin の吸収・排泄について上田ら¹¹⁾ は3名の志願者に 75 mg 筋注後、血中濃度は1時間目にピークがあり、平均 $6.3 \mu\text{g/ml}$ であったと報告しているが、我々の成績でもピークは1時間目にあり $5.6 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄において、濃度は1時間以内で $39.8 \mu\text{g/ml}$ とピークを示し、6時間までの回収率は 36.0% となったが、これは上田らの平均61.2%に比べかなり低値を示した。この原因は明確ではないが、濃度測定期間中に volunteer に相当の発汗があったためではないかと思われる。発汗とともに抗菌剤が体外へ排出されると

尿中への総排泄量が低下するが、逆に尿が濃縮されるため尿中濃度は他施設の成績と同程度になったものと考えられる。今回は1名の健康成人についての検討であるので、もう少し症例を増やしてみる必要もあったと思われる。臨床効果については、今回われわれの得た複雑性尿路感染症11例において18%という総合有効率は極めて低率である。これは Netilmicin の基礎的検討成績が余りに優秀なために無意識のうちに難治症例を対象に選んだことにも起因するものと思われる、一般に複雑性尿路感染症の中でも難治とされる混合感染症例が73%をしめ、カテーテル留置症例は45%となっている (Table 3)。西浦¹¹⁾ は本邦における Netilmicin の治験の集計で、複雑性尿路感染症 308例に 48.4%の総合有効率を認め、そのうち単独感染で 50%、混合感染で 46%の有効率であるが、混合感染カテーテル非留置症例の第6群で65%の成績がみられていることに注目し、また1日投与量は 150 mg より 200 mg の方がよい成績となる傾向があることを述べているが、われわれの症例においても第6群では4例中2例 (50%) に著効という優秀な成績が認められている。また細菌学的効果では26株中15株 (58%) が消失 (Table 4) しているが、これは本邦集計例 (西浦) における 446株中 60.5%の消失率と同様である。無効症例を詳細にみてみると9例中6例では混合感染菌の一部が消失している (Table 1)。また投与後出現菌 (菌交代)

Table 7 Laboratory findings

Case No.	Age Sex	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (K. U.)	GPT (K. U.)	Al-P (I. U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	74 F	B	363	8,200	31.0	47.4	16	19	44	21	1.4
		A	379	7,300	34.5	35.0	15	10	47	17	1.2
2	80 M	B	345	8,300	33.7	20.8	21	11	39	16	1.1
		A	358	8,100	35.0	23.2	28	15	39	13	1.0
3	45 F	B	342	9,500	31.0	32.7	44	12	55	9	0.7
		A	312	4,100	27.0	16.6	57	30	139	21	1.9
4	25 M	B	436	14,800	39.5	31.0	12	11	42	6	0.7
		A	485	12,300	42.0	38.5	17	24	44	6	0.8
5	74 M	B	403	14,000	38.2		23	15	5.8*	23.3	1.1
		A	471	16,600	43.4		21	17	5.3	20.9	0.9
6	83 M	B	407	5,800	37.8	23.6	16	9	5.0*	19.4	1.0
		A	404	5,100	37.4	22.4	27	10	5.0	19.1	1.2
7	73 M	B	332	11,300	33.2	55.4	56	32	78.2*	14.0	1.0
		A	354	14,300	30.9	48.1	59	41	80.7	18.2	1.0
8	74 M	B	294	6,400	29.2	15.0	13	7	4.4*	25.8	1.5
		A	332	7,800	32.6	12.3	20	16	4.3	27.8	1.4
9	59 M	B	387	6,900	36.5		18	15	6.0*	17.5	1.0
		A	391	8,200	37.2		7	19	8.9	19.9	1.2
10	71 M	B	355	4,000	28.6		45	19	3.8*	17.3	0.9
		A	500	6,100	40.4		50	24	4.8	21.1	1.3

*K. A. U.

が1株にすぎないのも特徴的である。しかし、*P. aeruginosa* では MIC が比較的低い(1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) にも拘らず存続するものが多く、個々の症例における腎機能と関連した体内濃度の不足や、投与量の不足、投与回数の不足などにも問題点があるが、*P. aeruginosa* 感染そのものの病態と Netilmicin の作用機序に関連した何らかの事情が存在するのかもしれない。Netilmicin を投与した10例についてその副作用を血液生化学的検索によって検討したが、検査値の増悪を示した例は基礎疾患によるところの変動と考えられ、明らかに本剤投与による副作用と思われる症例は認めなかった。

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
- 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
- KANTOR, R. J. & C. W. NORDEN: In Vitro Activity of Netilmicin, Gentamicin, and Amikacin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11: 126~131, 1977
- FRIEDRICH C. LUFT: Netilmicin: A Review of Toxicity in Laboratory Animals. *J. Int. Med. Res.* 6: 286~299, 1978
- 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について 第2報複雑性尿路感染症における薬効評価基準. *日泌尿会誌* 70: 534~545, 1979
- 島田 馨, 稲松孝思: Tobramycin に関する研究: Gentamicin 耐性菌に対する抗菌力と臨床的研究. *Chemotherapy* 23: 997~1000, 1975
- 島田 馨, 他: ゲンタマイシン耐性菌の研究. *Chemotherapy* 23: 2599~2604, 1975
- 小林章男, 他: ゲンタマイシン耐性菌の研究(第2報). *Chemotherapy* 24: 1506~1510, 1976
- 久保勢津子: ゲンタマイシン耐性菌の細菌学的, 疫学的研究. *臨床検査* 20: 695~699, 1976
- 岩永正明, 鈴木 滋, 田中 寛, 小張一峰: ゲンタマイシン耐性菌の研究. *Chemotherapy* 26: 30~33, 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

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHIKAZU HASEGAWA and KAZUTOSHI ISOGAI

Department of Urology, Ogaki City Hospital

YOSHIHITO BAN, NAOKI KATO, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. T. NISHIURA)

Netilmicin, a new aminoglycoside antibiotic, was studied both bacteriologically and clinically in the urological field and following conclusions were obtained.

1) MICs of netilmicin for 52 strains of urinary *P.aeruginosa* were nearly equal to those of GM and AMK. But some strains for which MICs of GM were 100 $\mu\text{g/ml}$ or more were relatively sensitive to netilmicin. Strains for which MICs of GM and netilmicin were 100 $\mu\text{g/ml}$ or more had a tendency to be sensitive to AMK.

2) A peak serum concentration of 5.6 $\mu\text{g/ml}$ was achieved 1 hour after intramuscular injection of 75 mg of netilmicin in a healthy volunteer and the half-life was 1.47 hours. Urinary peak concentration of 39.8 $\mu\text{g/ml}$ was achieved 1 hour after administration of 75 mg intramuscular dose and urinary recovery rate within 6 hours was 36.0%.

3) Ten cases of complicated UTI were treated with netilmicin at the dose of either 75 mg or 100 mg twice a day for 4 to 5 days. Overall clinical efficacies of treatment were excellent in 2 cases (18%) and poor in 9 cases. Of the 26 strains isolated, 15 strains were eradicated. MICs of netilmicin for eradicated strains were 25 $\mu\text{g/ml}$ or less.

4) No side effects attributable to netilmicin treatment were observed.