

複雑性尿路感染症に対する Netilmicin の基礎と臨床

藤井昭男・浜見 学・中野康治・杉本正行  
梅津敬一・荒川創一・守殿貞夫・石神襄次  
神戸大学医学部泌尿器科学教室  
(主任：石神襄次教授)

新アミノグリコシド系抗生物質 Netilmicin について基礎的・臨床的検討を行なった。

抗菌力に関しては、当科入院患者の尿路感染症より分離した菌株について本剤と Gentamicin (GM) および Amikacin (AMK) の抗菌力を比較した。10<sup>8</sup>/ml 接種では、本剤は *Klebsiella* に対して ≤0.2 μg/ml に、*Pseudomonas* に対しては 0.78 μg/ml と 3.12 μg/ml に、*Enterobacter* に対して ≤0.2 μg/ml に、*Proteus vulgaris* に対して 6.25 μg/ml に感受性ピークを認め、本剤の MIC は GM に比し1管、AMK に比し1~3管の差をもって良好な成績であった。*Proteus mirabilis* に対しては本剤は GM と同程度、AMK より2管勝れた MIC を示したが、*E. coli*、*Serratia* に対しては GM より2管劣り、AMK と同程度の MIC を示した。10<sup>6</sup>/ml 接種では本剤は *Klebsiella*、*Enterobacter*、*Proteus vulgaris* に対して ≤0.2 μg/ml に感受性ピークを認め、GM より2~3管、AMK より2~4管勝れた MIC を認め、*Serratia*、*Pseudomonas* に対しては GM と同程度、AMK より2管勝れた MIC を示したが、*E. coli* に対して GM より2管、AMK とは同程度の MIC を示した。

血中濃度ならびに尿中排泄率に関しては、3例について本剤 100 mg、GM 60 mg を筋注し cross over を行なった。結果は、血中濃度のピークは共に30分にあり、本剤は 5 μg/ml、GM は 5.4 μg/ml であり、8時間後では本剤は 0.57 μg/ml、GM は 0.36 μg/ml であった。尿中排泄率は8時間後で本剤は81%、GM は71%であった。

臨床効果に関しては、複雑性尿路感染症患者23例に本剤を 200 mg (分2) 5日間筋注した。UTI 基準による効果は23例中著効3例、有効10例、無効10例で有効率57%であった。

細菌学的効果は30株中21株消失し、消失率70%であり、*E. coli* (4株)、*Enterobacter cloacae* (4株)、*Klebsiella pneumoniae* (3株)、*Citrobacter freundii* (3株) は全株消失した。

副作用に関しては本剤投与前に GOT・GPT 値が異常値を呈した1症例に投与後、GOT・GPT 値の上昇をみた以外、全症例を通じて BUN、クレアチニン、GOT・GPT・Al-p 値、血液一般等に異常をみた症例はなく、また聴覚異常をみた症例もなかった。

はじめに

Netilmicin (Fig. 1) は米国シエリング社で開発された新しいアミノグリコシド系抗生物質で、SISO (Fig. 2) の1位のアミノ基をエチル化して得られる半合成製剤である。本剤の特長としては尿路感染症の主たる起炎菌であるグラム陰性桿菌に対

Fig. 1 Chemical structure of Netilmicin

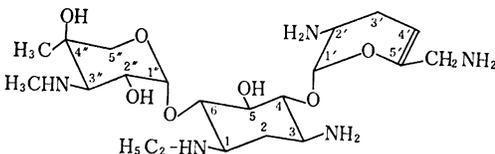
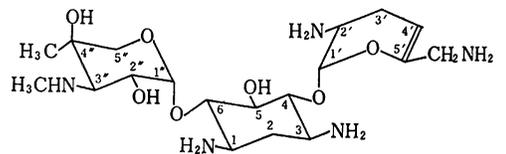


Fig. 2 Chemical structure of Sisomicin



して強い抗菌力を示し<sup>1-7)</sup>、*Staphylococcus aureus* に対しても強い抗菌力を示すとされている<sup>1-3)</sup>、<sup>6-7)</sup>。また Gentamicin (以下 GM と略す) に耐性を示す *E. coli*、*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、*Serratia* に対して感受性を示すことが報告<sup>7)</sup>されている。

私達は本剤を複雑性尿路感染症に使用し、その臨床効果を検討するとともに若干の基礎データを検討したので報告する。

## I. 基礎的検討

### 1. 抗菌力

当科入院患者の尿路感染症より分離した *E. coli* 45 株, *Klebsiella* 17 株, *Serratia* 47 株, *Pseudomonas* 24 株, *Enterobacter* 20 株, *Proteus mirabilis* 13 株, *Proteus vulgaris* 10 株に対する Netilmicin の抗菌力を化学療法学会基準法により GM と Amikacin (以下 AMK と略す) のそれと比較検討した。

#### 1) *E. coli* に対する感受性 (Fig. 3)

$10^8$ /ml 接種では Netilmicin は  $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に 91% の株が分布し、 $6.25 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は全株  $\leq 0.2 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$  にピークを示し、AMK は全株  $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $6.25 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。

$10^6$ /ml 接種では Netilmicin は全株  $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $3.12 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は全株  $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  にピークを示し、AMK は全株  $\leq 0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。

#### 2) *Klebsiella* に対する感受性 (Fig. 4)

$10^8$ /ml 接種では Netilmicin は全株  $\leq 0.2 \sim 0.78$

$\mu\text{g/ml}$  に分布し、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は全株  $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $\leq 0.2$  と  $0.78 \mu\text{g/ml}$  二峰性のピークを示し、AMK は全株  $\leq 0.2 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $\leq 0.2$  と  $1.56 \mu\text{g/ml}$  に二峰性のピークを示した。

$10^6$ /ml 接種では Netilmicin は全株  $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は全株  $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $0.39 \mu\text{g/ml}$  にピークを示し、AMK は全株  $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。

#### 3) *Serratia* に対する感受性 (Fig. 5)

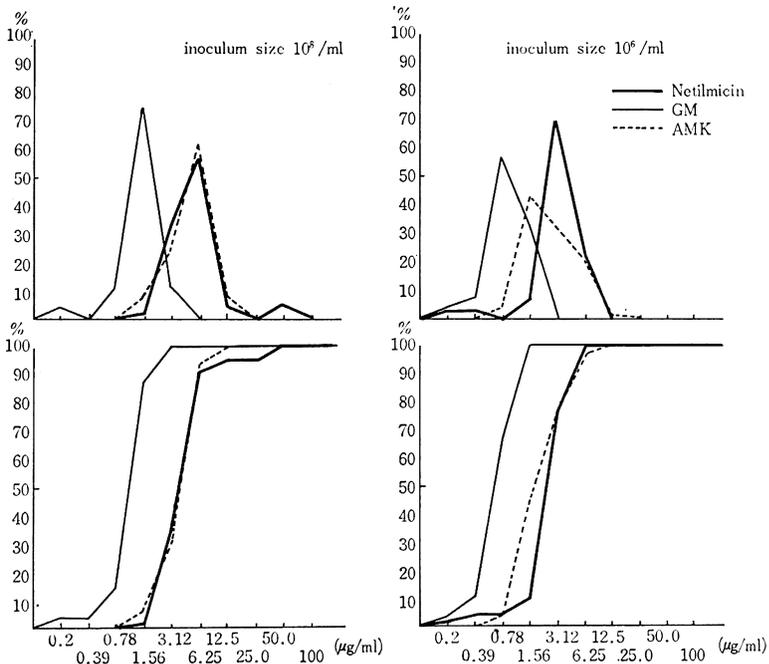
$10^8$ /ml 接種では Netilmicin は  $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  に 92% の株が分布し、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は  $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に 95% の株が分布し、 $3.12 \mu\text{g/ml}$  にピークを示し、AMK は  $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  に 90% の株が分布し、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。

$10^6$ /ml 接種では Netilmicin は全株  $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $3.12 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は全株  $\leq 0.2 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $3.12 \mu\text{g/ml}$  にピークを示し、AMK は全株  $\leq 0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、 $6.25 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。

#### 4) *Pseudomonas* に対する感受性 (Fig. 6)

$10^8$ /ml 接種では Netilmicin は  $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$

Fig. 3 Susceptibility Distribution of Clinical Isolates *E. coli* 45 strains



に67%の株が幅広く分布し、3.12  $\mu\text{g/ml}$  と  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に二峰性のピークを示した。GM は 3.12~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に59%の株が分布し、3.12  $\mu\text{g/ml}$  と  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に二峰性のピークを示し、AMK は 3.12~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に58%の株が分布し 12.5  $\mu\text{g/ml}$  と  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に二峰性のピークを示した。

$10^8/\text{ml}$  接種では Netilmicin は 0.39~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に83%の株が分布し 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に二峰性のピークを示した。GM は 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に70%の株が分布し 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に二峰性のピークを示し、AMK は 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に79%の株が分布し 3.12  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示した。

##### 5) *Enterobacter* に対する感受性 (Fig. 7)

$10^8/\text{ml}$  接種では Netilmicin は  $\leq 0.2$ ~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に80%の株が分布し、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は  $\leq 0.2$ ~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に95%の株が幅広く分布し、0.39  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し、AMK は  $\leq 0.2$ ~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に85%の株が分布し、1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示した。

$10^6/\text{ml}$  接種では Netilmicin は  $\leq 0.2$ ~0.39  $\mu\text{g/ml}$  に80%の株が分布し、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は全株  $\leq 0.2$ ~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、0.39  $\mu\text{g/ml}$  と 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に二峰性のピークを示し、AMK は  $\leq 0.2$ ~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に85%の株が分布し、0.78  $\mu\text{g/ml}$

にピークを示した。

##### 6) *Proteus mirabilis* に対する感受性 (Fig. 8)

$10^8/\text{ml}$  接種では Netilmicin は 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に全株分布し、6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は 3.12~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に92%の株が分布し、6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し、AMK は85%の株が  $\leq 50 \mu\text{g/ml}$  に分布し、25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示した。

$10^6/\text{ml}$  接種では Netilmicin は全株  $\leq 0.2$ ~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に92%の株が分布し、6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し、AMK は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に62%の株が分布し、6.25  $\mu\text{g/ml}$  と 50  $\mu\text{g/ml}$  に二峰性のピークを示した。

##### 7) *Proteus vulgaris* に対する感受性 (Fig. 9)

$10^8/\text{ml}$  接種では Netilmicin は全株 3.12~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示した。GM は 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に40%の株が分布し、25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し、AMK は 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に80%の株が分布し、12.5  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示した。

$10^6/\text{ml}$  接種では Netilmicin は全株  $\leq 0.2$ ~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に二峰性のピークを示した。GM は 0.39~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に90%の株が幅広く分布し、6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し、AMK は 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に90%の株が分布し、1.56

Fig. 4 Susceptibility Distribution of Clinical Isolates *Klebsiella* 17 strains

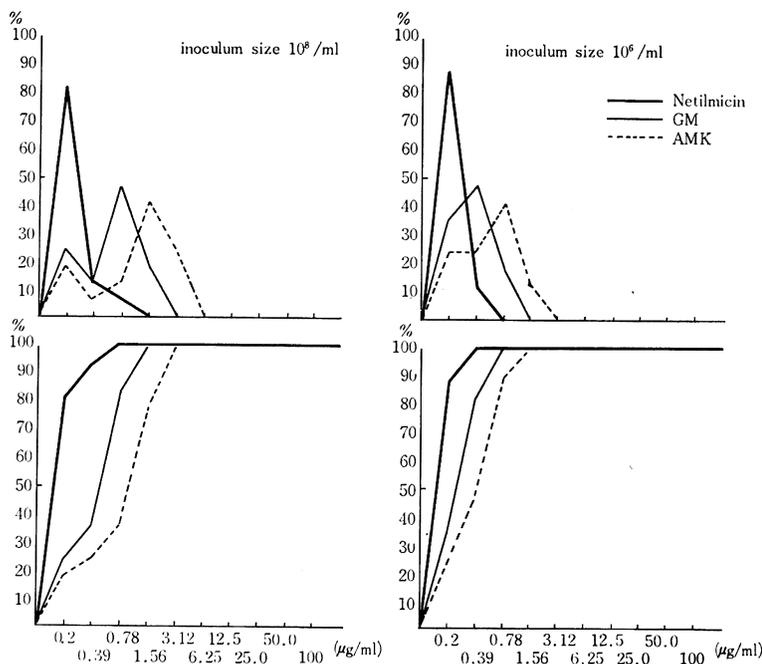


Fig. 5 Susceptibility Distribution of Clinical Isolates *Serratia* 47 strains

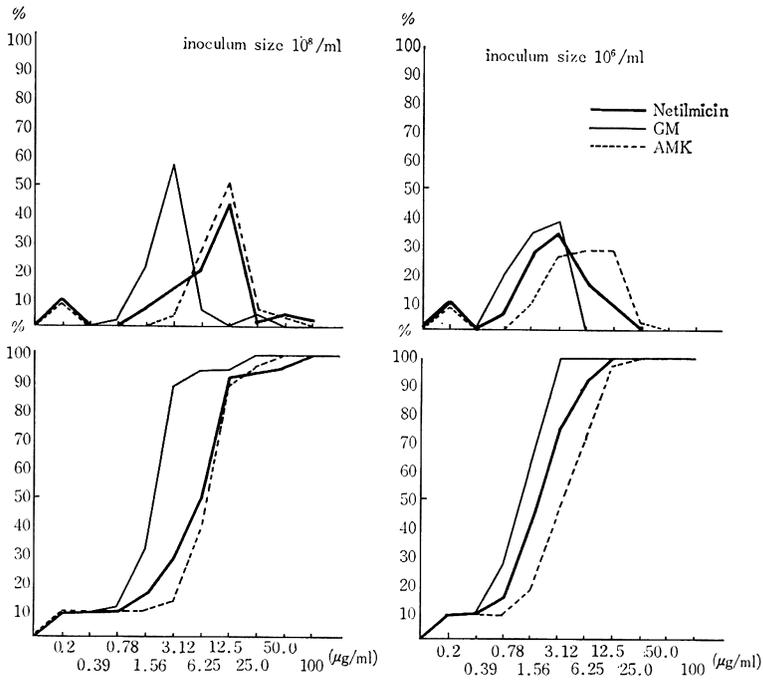


Fig. 6 Susceptibility Distribution of Clinical Isolates *Pseudomonas* 24 strains

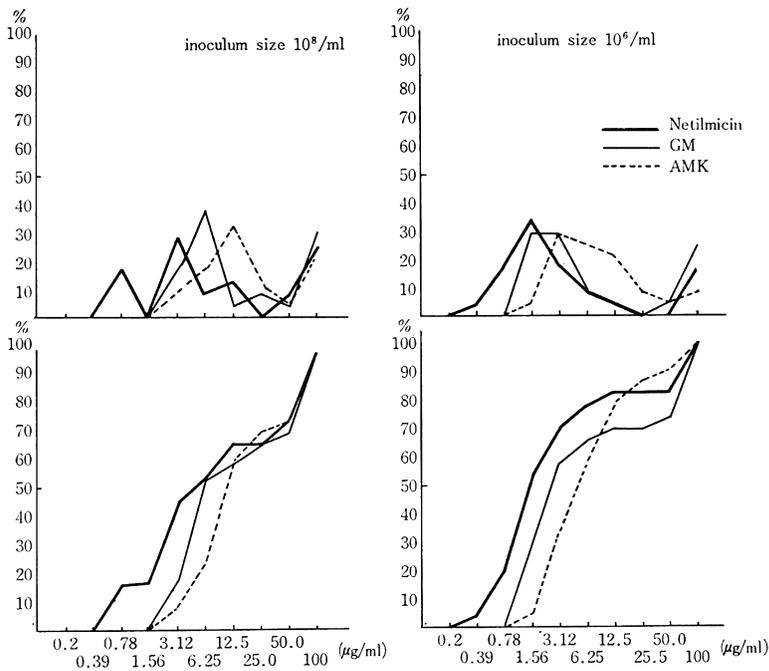


Fig. 7 Susceptibility Distribution of Clinical Isolates *Enterobacter* 20 strains

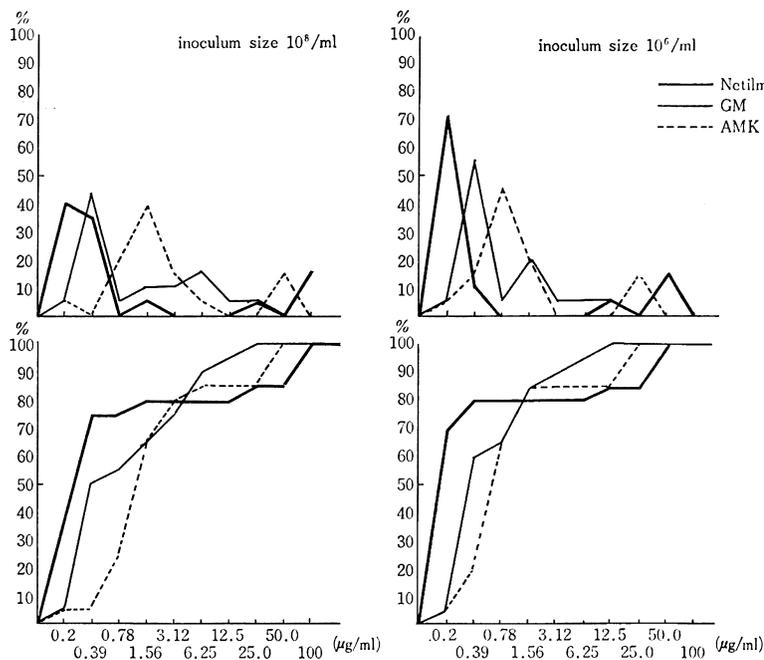


Fig. 8 Susceptibility Distribution of Clinical Isolates *P. mirabilis* 13 strains

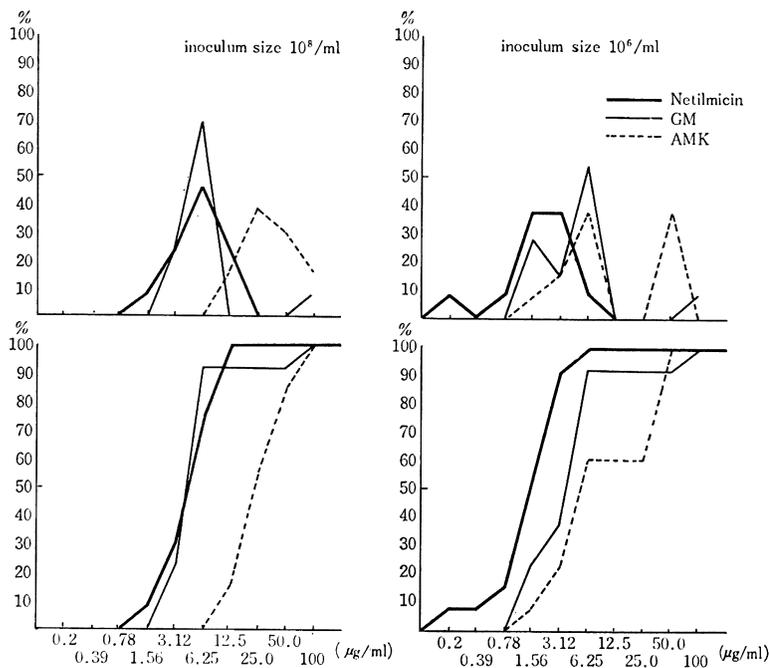
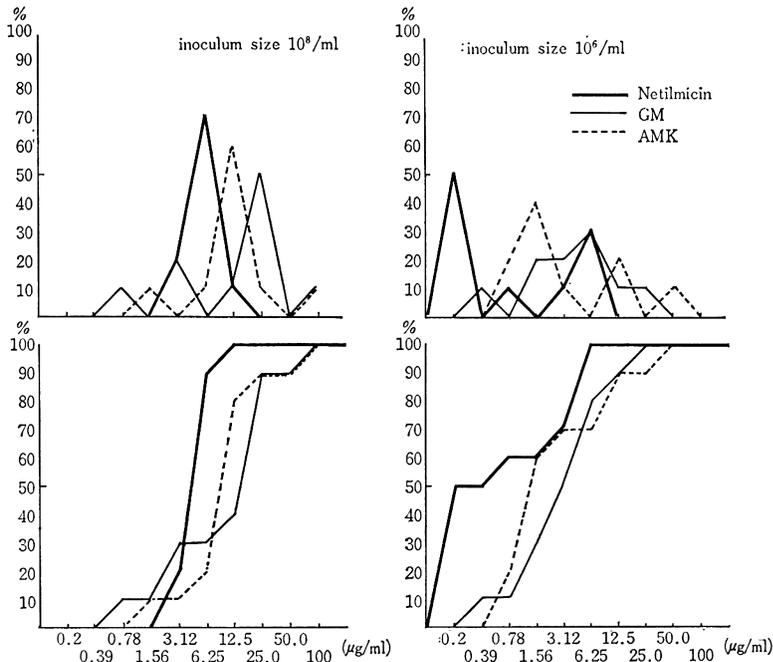


Fig. 9 Susceptibility Distribution of Clinical Isolates *P. vulgaris* 10 strains

µg/ml にピークを示した。

## 2. 血中濃度ならびに尿中排泄

健康成人男子 3 名に Netilmicin 100 mg および GM 60 mg を筋注し、各々の血中ならびに尿中排泄率について検討した。

測定方法は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌とする化学療法学会標準法に従っておこなった。血中濃度測定の場合の標準曲線は Moni-trol I で作成した。尿中濃度測定の場合の標準曲線は 0.1 M-リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) で作成した。

Netilmicin の最高血中濃度は 30 分にあり 5 µg/ml で、1 時間 3.53 µg/ml、2 時間 2.7 µg/ml、4 時間 1.31 µg/ml、6 時間 0.73 µg/ml、8 時間 0.57 µg/ml であった (Fig. 10)。尿中排泄率は 2 時間 41%、4 時間 62%、8 時間 81% であった (Fig. 10)。

GM の最高血中濃度は 30 分にあり 5.4 µg/ml で、1 時間 4.03 µg/ml、2 時間 2.51 µg/ml、4 時間 0.95 µg/ml、8 時間 0.36 µg/ml であった (Fig. 11)。尿中排泄率は 2 時間 37%、4 時間 57%、6 時間 68%、8 時間 71% であった (Fig. 11)。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象

昭和 54 年 3 月より昭和 54 年 12 月までに当科に入院中の

患者のうち、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者 23 例について検討した (Table 1)。尿路感染の内訳は膀胱炎 15 例、腎盂腎炎 6 例、腎盂膀胱炎 2 例であり、基礎疾患は前立腺摘除術後が 8 例、膀胱腫瘍の術前ならびに術後が 6 例、腎切除術後、前立腺癌および子宮癌術後が各々 2 例、陰茎癌術後、膀胱憩室術後および尿道形成術後が各々 1 例である。

### 2. 投与方法

投与方法は全例 1 回 100 mg を 1 日 2 回 (朝夕) に筋注を行なった。

### 3. 判定基準

効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>8)</sup> 複雑性尿路感染症に準じて判定した。

### 4. 臨床成績

Netilmicin の投与を行なった症例を Table 1 に一括して示す。

総合臨床効果は Table 2 に示すごとく 23 例中著効 3 例、有効 10 例、無効 10 例であり、有効率は 57% であった。膿尿に対する効果は正常化 3 例、改善 11 例、不変 9 例であり、正常化と改善を合せて 61% であった。細菌尿に対する効果は陰性化 10 例、菌交代 4 例、不変 9 例で、陰性化の頻度は 43% となった。UTI 群別にみると Table 3 に示すごとく、単独感染では第 1 群は 8 例中 4 例有効、4 例無効、第 2 群は 3 例中 2 例有効、1 例無効、

Fig. 10 Serum concentration and urinary recovery rate after Netilmicin 100 mg intramuscular one shot injection

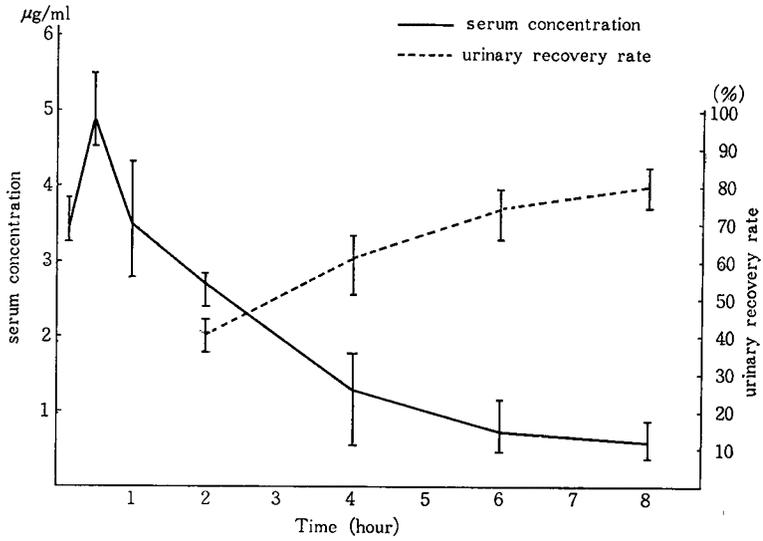
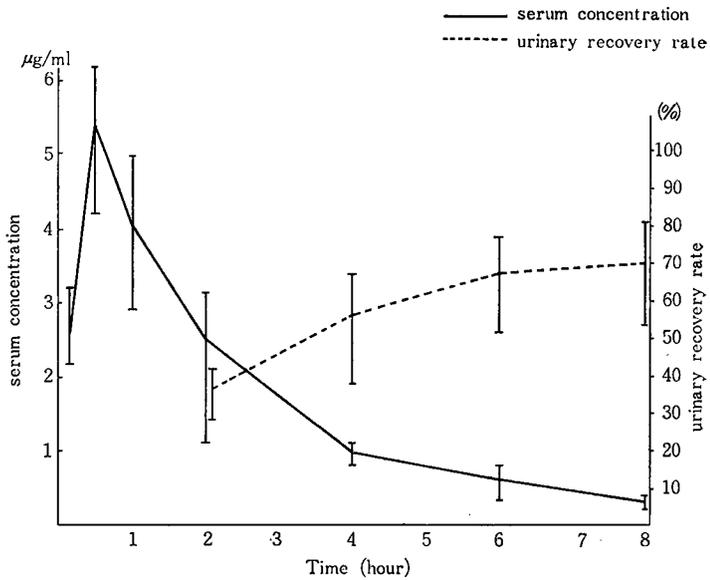


Fig. 11 Serum concentration and urinary recovery rate after Gentamicin 60 mg intramuscular one shot injection



第3群は3例中著効2例，無効1例，第4群は3例中著効1例，有効1例，無効1例となり，単独感染全体を合すると17例中著効3例，有効7例，無効7例で有効率59%であった。混合感染では第5群は2例中無効2例，第6群は4例中有効3例で無効1例となり，混合感染全体をみると6例中有効3例，無効3例であった。

投与前検出された起炎菌についてみると，23症例より30株が検出され，*E. coli*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Serratia marcescens*，*Enterobacter cloacae*，*Klebsiella pneumoniae*，*Citrobacter freundii*などのグラム陰性桿菌が主たる菌であった。菌別に Netilmicin の細菌学的効果を見ると，*E. coli* (4株)，*Enterobacter cloacae* (4株)，*Klebsiella pneumoniae* (3株)，*Citrobacter freundii* (3株)は全株消失し，*Serratia marcescens*は8株中3株(38%)消失，*Pseudomonas aeruginosa*は4株中1株消失し，*Hafniae* 1株は存続し，全体では30株中21株の消失をみ，その消失率は70%であった(Table 4)。

投与後新たに出現した菌株は Table 5 に示すごとく *Serratia marcescens* 3株，*Klebsiella oxytoca* および *Staphylococcus aureus* 各々1株で計5株であった。

### 5. 副作用

Table 6 に本剤投与前後の臨床検査値の変化を一覧表とした。

症例 No. 16 において本剤投与前 GOT 値 66，GPT 値 105 が投与後に GOT 値 94，GPT 値 158 に上昇をみた以外，全症例を通じて本剤が BUN，クレアチニン，血液一般，GOT，GPT，アルカリフォスファターゼ値に悪影響を及ぼしたと考えられる症例は認められなかった。また聴覚異常を認めた症例もなかった。

## Ⅲ. 考 察

近年，尿路感染症におけるグラム陰性桿菌の多剤耐性菌の増加は治療上深刻な問題となりつつある。今回，米国シェリング社で開発された Netilmicin は動物実験において従来のアミノグリコシド系抗生物質よりも腎および聴器毒性は少なく<sup>9-12)</sup>，その抗菌力については GM 耐性 *E. coli* や *Klebsiella* に対しては AMK より勝れ，GM 耐性 *Pseudomonas* に対しては AMK と同程度と言われ<sup>9)</sup>，尿路感染症に対する効果が期待される。

抗菌力に関して，本剤は  $10^8$ /ml 接種では *Klebsiella*，*Pseudomonas*，*Enterobacter*，*Proteus vulgaris* に対して勝れた MIC を示し，GM に比べ1管，AMK に比べ1~3管の差をもって良好な感受性を示し，*Proteus mirabilis* に対しては GM と同程度，AMK

より2管勝れた感受性を示したが，*E. coli* と *Serratia* に対しては GM より2管劣り，AMK と同程度の感受性を示した。 $10^6$ /ml 接種では，本剤は *Klebsiella*，*Enterobacter* および *Proteus vulgaris* に対して GM より2~3管勝れ，AMK より2~4管勝れた感受性を示し，*Serratia* および *Pseudomonas* に対しては GM と同程度，AMK よりも2管の差をもって勝れた感受性を示した。*E. coli* に対しては GM より2管劣っていたが，AMK とほぼ同程度の感受性であった。

血中濃度に関しては，健康成人に対する Netilmicin 100 mg および GM 60 mg 筋注時の cross over による血中濃度のピークは両剤共に30分後で Netilmicin は  $5 \mu\text{g/ml}$ ，GM は  $5.4 \mu\text{g/ml}$  とやや Netilmicin が低く，8時間後では Netilmicin は  $0.57 \mu\text{g/ml}$ ，GM は  $0.36 \mu\text{g/ml}$  と Netilmicin がやや高い成績であった。

血中濃度測定と同時に進んだ尿中排泄に関しては，8時間までの尿中排泄率は Netilmicin が 81%，GM が 71%と Netilmicin の方が勝れた成績であり，他のアミノグリコシド系抗生物質である AMK について三田等<sup>13)</sup> は 45%，SISO について高橋等<sup>14)</sup> が 58%，TOB については三田等<sup>15)</sup> が 65%，KW-1062 については三田等<sup>16)</sup> が 74%と報告しており，これらのアミノグリコシド系抗生物質の中でも Netilmicin は最も尿中排泄率の良い抗生物質である。

臨床的効果に関しては，UTI 薬効評価基準に従った著者等の総合臨床効果は23例中著効3例，有効10例，無効10例で有効率57%であり，全国集計<sup>17)</sup> の308例中著効36例，有効90例，無効182例，有効率41%に比し良好な成績であった。著者等の群別有効率については症例数が分散しているために正確に評価し得ないが，単独感染を一括した有効率は59%，混合感染は50%で全国集計<sup>17)</sup> での単独感染有効率41%，混合感染有効率33%の成績に比しいずれの場合も良好な成績であった。また，最近当科で検討した新しいアミノグリコシド系抗生物質と比較すると，単独感染群では Sisomicin 65%<sup>14)</sup>，KW-1062 29%<sup>16)</sup>，混合感染群では Sisomicin 20%<sup>14)</sup>，KW-1062 は 10%<sup>16)</sup> であり，本剤が特に混合感染において勝れた成績であった。

起炎菌の中で存続した株は *Pseudomonas aeruginosa* が4株中3株，*Serratia marcescens* が8株中5株が存続し，存続を認めた9株中の8株(89%)を占めた。Netilmicin 投与後出現細菌は3種類5株で，なかでも *Serratia marcescens* が3株を占めた。

最後に副作用に関しては，自験例23例において BUN，クレアチニン，血液一般，GOT・GPT，アルカリフォスファターゼ値について検討を行なったが，本剤投与前

Table 1 Clinical effect of Netilmicin treatment in

Case No. Name	Age Sex	Weight (kg)	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI Group	Dose (mg/day)	Pyuria
1 S. T.	70 M	60	Chronic cystitis BPH, TURP	-	G-2	100×2	- ±
2 K. I.	62 M	62	Chronic cystitis BPH, Prostatectomy	-	G-6	100×2	## +
3 T. T.	60 M	57	Chronic cystitis Bladder diverticulum post ope	-	G-4	100×2	## ±
4 T. M.	47 F	43	Chronic cystitis Vesicovaginal fistula post ope	+	G-1	100×2	## +
5 K. Y.	69 F	37	Chronic pyelonephritis Bladder tumor post cystectomy	+	G-1	100×2	## ##
6 H. Y.	64 M	48	Chronic cystitis Bladder tumor, TURBT	-	G-4	100×2	## +
7 S. K.	74 M	55	Chronic cystitis BPH, Prostatectomy	-	G-2	100×2	## ##
8 F. F.	68 M	52	Chronic cystitis BPH, Prostatectomy	-	G-6	100×2	## ##
9 N. U.	75 M	54	Chronic cystitis BPH, Prostatectomy	+	G-1	100×2	## ##
10 Y. F.	63 M	55	Pyelonephritis Bladder tumor post cystectomy	+	G-6	100×2	## +
11 Y. F.	63 M	55	Pyelonephritis Bladder tumor post cystectomy	+	G-3	100×2	## ##
12 T. N.	59 F	58	Cystitis & Pyelonephritis Uterus cancer post ope	+	G-1	100×2	## +
13 S. O.	58 M	44	Pyelonephritis Post pyelolithotomy	-	G-3	100×2	## -
14 K. I.	72 M	58	Chronic cystitis BPH, Prostatectomy	-	G-2	100×2	## ±
15 T. H.	75 M	51	Chronic cystitis BPH, Prostatectomy	+	G-5	100×2	## ##
16 M. Y.	72 M	58	Chronic cystitis Bladder tumor, Post TURBT	-	G-6	100×2	## +
17 S. K.	55 M	54	Chronic cystitis Penis cancer post ope	-	G-4	100×2	± -
18 G. O.	47 M	53	Pyelonephritis Post pyelolithotomy	-	G-3	100×2	## -
19 T. K.	74 M	49	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	+	G-5	100×2	## ##

## complicated urinary tract infection

Bacteriuria		Sensitivity (Disk)			UTI Evaluation	Side effect	Preceding Chemotherapy (effect)
Species	Count	GM	DKB	SBPC			
<i>E. coli</i> (-)	>10 <sup>5</sup>	(##)	(##)	(##)	Good	(-)	
<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	(##) (-) (##)	(##) (-) (-)	(##) (-) (-)	Good	(-)	
<i>Flavobacterium</i> (-)	>10 <sup>5</sup>	(-)	(-)	(-)	Good	(-)	
<i>E. cloacae</i> (-)	>10 <sup>5</sup>	(-)	(-)	(-)	Good	(-)	
<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	(##) (-)	(-) (-)	(-) (-)	Poor	(-)	
<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	(-)	(-)	(-)	Poor	(-)	
<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	(##)	(+)	(-)	Poor	(-)	CBPC 8 g/day inadequate
<i>Hafnia</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>Hafnia</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	(##) (##) (##) (##)	(-) (##) (##) (-)	(-) (-) (-) (-)	Poor	(-)	CET 4 g/day inadequate
<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	(##) (##)	(-) (-)	(-) (-)	Poor	(-)	CBPC 10 g/day ineffective
<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	(+) (##) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	Good	(-)	SBPC 20 g/day ineffective
<i>S. marcescens</i> <i>K. oxytoca</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	(-) (-) (-)	Poor	(-)	SBPC 20 g/day ineffective
<i>P. morgani</i> (-)	>10 <sup>5</sup>	(+)	(-)	(-)	Good	(-)	MINO 200 mg/day ineffective
<i>C. freundii</i> (-)	>10 <sup>5</sup>	(+)	(+)	(-)	Excellent	(-)	
<i>E. cloacae</i> (-)	>10 <sup>5</sup>	(+)	(-)	(-)	Good	(-)	
<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	(##) (##) (##)	(##) (-) (-)	(-) (-) (-)	Poor	(-)	
<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i> (-)	>10 <sup>5</sup>	(+) (##)	(+) (-)	(-) (-)	Good	GOT 66 ↓ 94 GPT 105 ↓ 158	CET 4 g/day ineffective
<i>S. marcescens</i> (-)	>10 <sup>5</sup>	(##)	(-)	(-)	Excellent	(-)	
<i>E. coli</i> (-)	>10 <sup>5</sup>	(##)	(##)	(-)	Excellent	(-)	
<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	(##) (##) (##)	(-) (##) (##)	(-) (-) (-)	Poor	(-)	

(Continued)

Case No. Name	Age Sex	Weight kg	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI Group	Dose (mg/day)	Pyuria
20 T. K.	74 M	57	Chronic Cystitis & Pyelonephritis Prostatic carcinoma	+	G-1	100 × 2	$\frac{+++}{+}$
21 S. N.	72 M	55	Chronic cystitis BPH, Prostatectomy	+	G-1	100 × 2	$\frac{++}{\pm}$
22 K. F.	78 M	49	Chronic cystitis Urethral stricture post ope	+	G-1	100 × 2	$\frac{++}{+++}$
23 T. K.	74 M	54	Pyelonephritis Bladder tumor postcystectomy		G-1	100 × 2	$\frac{+++}{++}$

Table 2 Overall Clinical Efficacy of Netilmicin in complicated U. T. I.

		100mg × 2/day, 5days treatment			
Pyuria Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
		Eliminated	3	7	
Suppressed					0/23 (0%)
Replaced			3	1	4/23 (17%)
Unchanged			1	8	9/23 (39%)
Efficacy on Pyuria		3/23 (13%)	11/23 (48%)	9/23 (39%)	Case total 23
<input type="checkbox"/> Excellent		3 (13%)		Overall effectiveness rate 13/23 (57%)	
<input checked="" type="checkbox"/> Good		10			
<input checked="" type="checkbox"/> Poor		10			

に GOT・GPT 値が異常値を呈していた 1 症例において投与後に軽度 GOT・GPT 値の悪化を認めたのみで、他の症例において投与前後の臨床検査値の異常を認めなかった。また聴覚異常を認めた症例もなかった。

以上より Netilmicin は危険すへき副作用もなく尿路感染症に対して有用な薬剤と考える。

なお、症例 No. 13 より No. 23 は三共製品を使用し、試験を実施した。

## 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 & Chemoth.* 10: 827~836, 1976
- RAHAL, J. J.; M. S. SIMBERKOFF, K. KAGAN & N. H. MOLDOVER: Bacterial efficacy of Sch 20569 and amikacin against gentamicin-sensitive and-resistant or-

Bacteriuria		Sensitivity (Disk)			UTI Evaluation	Side effect	Preceding Chemotherapy (effect)
Species	Count	GM	DKB	SBPC			
<i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i>	$>10^5$ $>10^5$	(+) (-)	(-) (-)	(-) (-)	Good	(-)	
<i>C. freundii</i> (-)	$>10^5$	(+)	(-)	(-)	Good	(-)	*ACPC 1.5 g/day inadequate
<i>P. vulgaris</i> <i>S. marcescens</i>	$>10^5$ $>10^5$	(+) (+)	(-) (-)	(-) (-)	Poor	(-)	*NA 1.5 g/day ineffective
<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	$>10^5$ $>10^5$	(+) (+)	(-) (+)	(-) (-)	Poor	(-)	CBPC 10 g/day inadequate

\* PO \*\* Amples were prepared by Sankyo

Table 3 Overall Clinical Efficacy of Netilmicin in Each Group

Group		No. of Cases	Percentage Shared	Excellent	Good	Poor	Overall Effectiveness Rate
Simple Infection	1st Group (Indwelling Catheter)	8	47 %	0	4	4	50 %
	2nd Group (Post Prostatectomy)	3	18 %	0	2	1	67 %
	3rd Group (Upper U. T. I.)	3	18 %	2	0	1	67 %
	4th Group (Lower U. T. I.)	3	18 %	1	1	1	67 %
	Sub Total	17	70 %	3	7	7	59 %
Mixed Infection	5th Group (Indwelling Catheter)	2	10 %	0	0	2	0 %
	6th Group (No Indwelling Catheter)	4	20 %	0	3	1	75 %
	Sub Total	6	30 %	0	3	3	50 %
Total		23	100 %	3	10	10	57 %

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

Isolates	No. of strain	Eradicated(%)
<i>E. coli</i>	4	4 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	4	1 ( 25)
<i>S. marcescens</i>	8	3 ( 38)
<i>E. cloacae</i>	4	4 (100)
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100)
<i>C. freundii</i>	3	3 (100)
<i>P. morgani</i>	1	1 (100)
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1 (100)
<i>Hafniae</i>	1	0 ( 0)
Total	30	21 ( 70)

Table 5 Strains appearing after Netilmicin treatment in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains(%)
<i>S. marcescens</i>	3 ( 60)
<i>K. oxytoca</i>	1 ( 20)
<i>S. aureus</i>	1 ( 20)
Total	5 (100)

Table 6 Laboratory findings

Case	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ( $\times 10^4$ )		s-GOT (K.U.)		s-CPT (K.U.)		Al-P (mM.U.)		BUN (mg/dl)		Serum creatinine (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	339	340	11.6	11.6	33.8	34	5,400	5,200			27	21	20	14	1.1	1.2	13	13			
2	451	434	14.3	12.8	42.5	40.0	8,200	6,700	27.1	28.6	19	8	23	11			17.4	17.0			
3	387	356	12.4	11.1	35.4	33	18,700	7,000			40	33	50	38	2.3	2.4	12	14			
4	317	320	10.4	11.4	30.1	31.2	12,000	6,500			19	11	19	17	1.2	2.3	11	9			
5	360	360	10.9	10.1	34	34.3	12,900	8,200	30.1	34.3	13	18	5	8	9	7	12.8	13.9	1.1	1.1	
6	402	427	12.5	13.2	36.4	38.4	13,500	10,900			22	21	10	11	1.8	1.8	7	10			
7	313	314	11.2	11.5	30	31	10,500	8,100			32	18	20	12	8.4	8.5	11	21	1.6	1.7	
8	367	359	13.7	12.2	37	34	6,000	5,000			22	24	22	15	6.2	6.3	12	9	1.0	1.0	
9	349	340	10.8	10.4	31.9	30.3	24,500	8,100			29	37	29	53	** 82	176	19	18	1.1	1.2	
10	317	379	9.5	11.0	29.2	33.8	22,100	7,200			57	71	84	101			26	10	1.3	1.0	
11	382	356	11.5	10.0	34.4	31.9	9,000	5,900			257	392	313	673	**116	123	15	22	1.6	1.0	
12	352	342	10.7	10.1	32.6	31.9	16,000	12,800			76	32	66	21	**282	201	11	8	0.6	0.6	
13	398	391	12.8	12.6	39.6	39.3	6,800	7,100			16	26	16	19	** 89	79	15	12	1.5	1.5	
14	368	359	11.3	11.1	33.8	32.9	5,600	6,000			20	29	17	22	** 32	35	20	14	0.9	0.9	
15	396	377	12.6	12.0	38.1	35.7	9,800	9,600			36	39	25	25	** 80	82	11	10	1.0	1.0	
16	436	471	13.6	14.6	40.4	43.9	8,900	5,800			66	94	105	158	** 67	74	12	15	0.9	1.2	
17	436	432	13.1	12.7	39.6	39.1	9,100	5,900			29	27	26	20	** 77	65	7	8	0.8	0.7	
18	415	396	11.9	11.7	36.6	34.8	10,200	6,100			53	29	28	24	** 82	88	7	9	0.9	0.8	
19	287	347	8.2	9.7	24.8	30.1	6,700	7,300			19	18	13	6	**132	127	12	15	0.6	0.9	
20	388	494	11.3	14.5	33.6	42.5	1,000	6,100													
21	349	352	11.8	11.6	35.4	37.0	5,600	4,600	11.5	32.5	26	22	24	25	6.0	6.2			1.5	1.4	
22	394	383	11.6	11.3	36.2	34.7	12,600	9,600	7.8	26.9	54	58	20	18	8.0	7.2	13	15.5	2.3	2.2	
23	280	284	7.2	7.2	22.9	23.4	8,300	9,000	32.8	34.0	28	15	19	9	** 72	36	11.3	9.3	1.46	1.26	

B : Before A : After \*\*I.U.

- ganisms. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 595~599, 1976
- 3) FU, K. P. & H. C. NEU: In vitro study of netilmicin compared with other aminoglycosides. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 526~534, 1976
  - 4) D. J. FLOURNEY: Sisomicin versus netilmicin in vitro susceptibility testing. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 864~865, 1976
  - 5) MEYERS, B. R. & S. Z. HIRSCHMAN: Antimicrobial activity in vitro of netilmicin and comparison with sisomicin, gentamicin and tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 118~121, 1977
  - 6) STEWART, D.; G. P. BODEY & B. LEBLACK: In vitro studies of netilmicin, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 1017~1020, 1977
  - 7) KABINS, S. K.; C. NATHAN & S. COHEN: In vitro comparison of netilmicin, a semisynthetic derivated of sisomicin, and four other aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 139~145, 1976
  - 8) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
  - 9) BOWMAN, R. L.; F. J. SILVERBLATT & G. J. KALOYANIDES: Comparison of the nephrotoxicity of netilmicin and gentamicin in rats. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 12: 474~478, 1977
  - 10) IGARASHI M.; J. K. LEVY & J. JERGER: Comparative toxicity of netilmicin and gentamicin squirrel monkeys. *J. Infect. Dis.* 137: 476~480, 1978
  - 11) LUFT, F. C.; R. BLOOM, R. S. SLOAN, M. N. YUM, R. COSTELLO & D. R. MAXWELL: Comparative nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics in rats. *J. Infect. Dis.* 138: 541~545, 1978
  - 12) F. C. LUFT: Netilmicin: A review of toxicity in laboratory animals. *J. Int. Med. Res.* 6: 286~299, 1978
  - 13) 三田俊彦, 真弓研介, 片岡頌雄, 石神襄次: 難治性尿路感染症に対する Amikacin の基礎的・臨床的研究. *Jap. J. Antibiotics* 30: 215~222, 1977
  - 14) 高橋靖昌, 浜見 学, 富岡 収, 石神襄次: 複雑性尿路感染症に対する Sisomicin の使用経験. *Chemotherapy* 26: 262~269, 1978
  - 15) 三田俊彦, 谷風三郎, 石神襄次: 複雑な尿路感染症に対する Tobramycin の基礎と臨床. *Chemotherapy* 23: 1297~1304, 1975
  - 16) 三田俊彦, 藤井昭男, 片岡頌雄, 杉本正行, 石神襄次: 複雑な尿路感染症に対する KW-1062 の基礎と臨床. *Chemotherapy* 25: 2204~2213, 1977
  - 17) 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 EFFECTS OF NETILMICIN ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS.

AKIO FUJII, GAKU HAMAMI, YASUHARU NAKANO, MASAYUKI SUGIMOTO,  
KEIICHI UMEZU, SOICHI ARAKAWA, SADA O KAMIDONO and  
JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Joji Ishigami)

### Summary

Basic and clinical effects of Netilmicin, a new aminoglycoside antibiotic were examined. Against clinical isolates from the patients with urinary tract infections hospitalized in our department minimum inhibitory concentrations of Netilmicin in comparison with those of GM and AMK were measured. With inoculum size of  $10^8$ /ml the sensitivity peaks for Netilmicin were found at  $\leq 0.2$   $\mu\text{g/ml}$  for *Klebsiella*, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  and 3.1  $\mu\text{g/ml}$  for *Pseudomonas*,  $\leq 0.2$   $\mu\text{g/ml}$  for *Enterobacter* and 6.25  $\mu\text{g/ml}$  for *P. vulgaris*, and the MICs of Netilmicin were superior twice to GM, and twice  $\sim$  8 times to AMK. The MICs of Netilmicin were the same as those of GM, superior 4 times to AMK for *P. mirabilis*, inferior 4 times to GM for *E. coli* and *Serratia*, and showed similar to AMK. With inoculum size of  $10^6$ /ml, the sensitivity peaks for Netilmicin were found at  $\leq 0.2$   $\mu\text{g/ml}$  for *Klebsiella*, *Enterobacter*, and *P. vulgaris*, and the MICs of Netilmicin were superior 4 $\sim$ 8 times to GM, and 4 $\sim$ 16 times to AMK. The MICs of Netilmicin for *Serratia* and *Pseudomonas* were the same as those of GM and superior 4 times to AMK, but for *E. coli* they were inferior 4 times to GM and the same as those of AMK.

By intramuscular administration of 100 mg of Netilmicin and 60 mg of GM, their blood levels and the rate of urinary excretion were examined by a cross over method. It was found as the results that the peak blood level attained at 30 minutes after injection to 5  $\mu\text{g/ml}$  for Netilmicin and 5.4  $\mu\text{g/ml}$  for GM, and after 8 hours of the injection, blood levels of 0.57  $\mu\text{g/ml}$  for Netilmicin and 0.36  $\mu\text{g/ml}$  for GM were observed. In 8 hours after the injection, total urinary excretion of Netilmicin was 81% of dose and that of GM was 71%.

A daily dose, 200 mg, in 2 divided doses, of Netilmicin was intramuscularly injected for 5 days to 23 cases of complicated urinary tract infections in order to examine its clinical effects. According to the UTI criteria for clinical evaluation in complicated UTI, among 23 cases 3 remarkably effective, 10 effective and 10 noneffective cases, with 57% of effectiveness, were observed.

Considering bacteriological effect 21 strains out of 30 disappeared, with 70% of eradicated ratio. All strains of *E. coli* (4 strains), *E. cloacae* (4 strains), *K. pneumoniae* (3 strains), and *C. freundii* (3 strains) disappeared by Netilmicin administration.

One case showing abnormal GOT and GPT values before the administration of Netilmicin showed increase of GOT and GPT values after its administration, whereas in other 22 cases, no abnormalities in BUN, creatinine, GOT, GPT and Al-p values were observed. Otherwise no side effects including general hematological findings and auditory sense were shown in any of all cases.