

複雑性尿路感染症における Netilmicin の臨床的検討

藤村 宣夫・湯浅 健司・黒川 一 男

徳島大学泌尿器科

徳島大学泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症患者24例（腎盂腎炎 9例，膀胱炎 9例，前立腺床炎 6例）に新規アミノ配糖体系抗生物質の Netilmicin を使用し，臨床的検討を行なった。

- 1) 投与方法は1日 150 mg または 200 mg（朝・夕2回に分割）を5日間筋注した。
- 2) 総合臨床効果は24例中，著効7例（29.2%），有効8例（33.3%），無効9例（37.5%）で有効率は62.5%であった。
- 3) 細菌学的効果は30株中，消失16株（53.3%），存続14株であった。
- 4) 副作用は1例も認められなかった。

はじめに

Netilmicin は米国シュering社で開発された新規アミノ配糖体系抗生物質で化学構造式は Sisomicin (SI-SO) に類似している¹⁾。

本剤の *in vitro* 抗菌力は GM, SISO, TOB と同様に強力であり，AMK よりも優れており，AAC(3)，AAD(2'') などの不活化酵素による耐性菌に対しても有効であるため米国や西欧では高く評価されているようである。

また，聴器毒性も動物実験では DKB より弱く，GM, SISO, TOB に比べるとさらに弱く安全性が確認されているため，われわれは，泌尿器科領域の複雑性尿路感染症を対象に本剤の臨床的検討を行なったので，その成績を報告する。

2. 対象および投与方法

対象は1978年5月から1979年4月までの間に徳島大学泌尿器科に入院していた尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者24例で，疾患の内訳は上部尿路感染症9例（慢性複雑性腎盂腎炎），下部尿路感染症15例（慢性複雑性膀胱炎9例，前立腺床炎6例）である。

年齢は19才から81才（平均62才）までで，性別は男子19例，女子5例，手術の有無は手術前9例，手術後15例，留置カテーテルは留置中6例，非留置18例であった。

投与方法は Netilmicin を1日 150 mg または 200 mg（朝・夕2回に分割）筋注し，投与日数は5日間とした。

3. 効果判定基準

UTI 薬効評価基準（2版）に従って行なった。

4. 臨床成績

- 1) 下部尿路感染症 (Table 1)

15例中，著効5例，有効5例，無効5例で有効率（著効＋有効）は66.7%であった。

疾患別では慢性複雑性膀胱炎は9例中，著効4例，有効3例，無効2例で有効率77.8%，前立腺肥大症術後の前立腺床炎は6例中，著効1例，有効2例，無効3例で有効率50%であった。

なお，慢性複雑性膀胱炎の基礎疾患は前立腺肥大症4例，膀胱腫瘍3例，神経因性膀胱2例で，留置カテーテル例は1例であった。

- 2) 上部尿路感染症（腎盂腎炎）(Table 2)

9例中，著効2例，有効3例，無効4例で有効率は55.6%であった。

基礎疾患は腎結石3例，尿管結石2例，前立腺癌2例，前立腺肥大症・膀胱腔瘻各1例で，9例中，5例（尿道2，膀胱瘻2，回腸導管1）が留置カテーテル例であった。

以上，臨床成績をまとめると，24例中，著効7例（29.2%），有効8例（33.3%），無効9例（37.5%）で有効率は62.5%であった (Table 3)。

また，病態群別による有効率は単独感染（19例）では68.4%，混合感染（5例）では40%であった (Table 4)。

5. 細菌学的効果 (Table 5)

Netilmicin 投与前に分離された30株中，消失16株（53.3%），存続14株（減少4株，不変10株）で，投与終了後に新たに出現した菌は *Proteus morganii* 1株であった。

菌種別では *Serratia marcescens* は11株中，消失5，存続6，*Pseudomonas aeruginosa* の6株はすべて存続，*Klebsiella pneumoniae* 4株と *Enterobacter*

Table 1 Clinical summary of complicated lower UTI

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment mg × 2/day (Duration)	Isolated organism		Urinary finding (WBC counts/hpf)		Indwelling catheter	Judgment by UTI criteria	Side effect
				Before	After	Before	After			
1	72 ♂	Cystitis (BPH)	100 × 2 (5)	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁸ /ml	—	>100	3~4	—	Excellent	—
2	72 ♂	Cystitis (BPH)	75 × 2 (5)	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵ /ml	—	30~40	2~4	—	Excellent	—
3	49 ♂	Cystitis (Bladder tumor)	100 × 2 (5)	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵ /ml	—	20~30	0~2	—	Excellent	—
4	68 ♂	Cystitis (Neurogenic bladder)	75 × 2 (5)	<i>Serratia</i> 10 ⁷ /ml	—	40~50	0	—	Excellent	—
5	52 ♀	Cystitis (Neurogenic bladder)	75 × 2 (5)	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷ /ml	—	>100	5~10	—	Good	—
6	48 ♂	Cystitis (BPH)	75 × 2 (5)	<i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml	—	>100	5~20	—	Good	—
7	79 ♂	Cystitis (Bladder tumor)	75 × 2 (5)	<i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml	<i>P. morgani</i> 10 ³ /ml	40~50	0~2	—	Good	—
8	72 ♂	Cystitis (After prosta-tectomy)	100 × 2 (5)	<i>Acinetobacter Serratia</i> 10 ⁸ /ml	<i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml	>100	50~60	+	Poor	—
9	49 ♂	Cystitis (After partial cystectomy for bladder tumor)	75 × 2 (5)	<i>Serratia</i> 10 ⁷ /ml	<i>Serratia</i> 10 ⁷ /ml	>100	>100	—	Poor	—
10	81 ♂	Infection in prostatic bed (After prosta-tectomy)	75 × 2 (5)	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ /ml	—	50~60	3~4	—	Excellent	—
11	70 ♂	Infection in prostatic bed (After prosta-tectomy)	75 × 2 (5)	<i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml <i>P. morgani</i> 10 ⁴ /ml	<i>Serratia</i> <10 ³ /ml	50~60	5~9	—	Good	—
12	69 ♂	Infection in prostatic bed (After prosta-tectomy)	75 × 2 (5)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	<i>P. aeruginosa</i> <10 ³ /ml	>100	15~20	—	Good	—
13	68 ♂	Infection in prostatic bed (After prosta-tectomy)	100 × 2 (5)	<i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml	<i>Serratia</i> 10 ⁴ /ml	30~40	25~30	—	Poor	—
14	67 ♂	Infection in prostatic bed (After prosta-tectomy)	100 × 2 (5)	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml	50~60	40~50	—	Poor	—
15	79 ♂	Infection in prostatic bed (After prosta-tectomy)	75 × 2 (5)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	>100	50~60	—	Poor	—

Table 2 Clinical summary of complicated pyelonephritis

Case No.	Age Sex	Underlying disease	Treatment mg × 2/day (Duration)	Isolated organism		Urinary finding (WBC counts/hpf)		Indwelling catheter	Judgement by UTI criteria	Side effect
				Before	After	Before	After			
16	64 ♀	L-renal stone	100 × 2 (5)	<i>Klebsiella</i> 10 ⁸ /ml	—	10~20	2~4	—	Excellent	—
17	62 ♂	L-renal stone	75 × 2 (5)	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁸ /ml	—	20~30	2~4	—	Excellent	—
18	58 ♀	Vesico-vaginal fistula (After ileal conduit)	100 × 2 (5)	<i>Serratia</i> 10 ⁸ /ml	—	>100	5~9	+	Good	—
19	30 ♂	L-ureteral stone (After uretero-lithotomy)	75 × 2 (5)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	<i>P. aeruginosa</i> <10 ³ /ml	>100	6~7	—	Good	—
20	77 ♂	BPH (After prosta-tectomy)	100 × 2 (5)	<i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	<i>P. aeruginosa</i> <10 ³ /ml	10~20	3~4	+	Good	—
21	36 ♀	L-renal stone (After pyelo-lithotomy)	75 × 2 (5)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	<i>E. coli</i> 10 ⁴ /ml	>100	40~50	—	Poor	—
22	19 ♀	Bilat. ureteral stone (After uretero-lithotomy)	75 × 2 (5)	<i>Serratia</i> 10 ⁷ /ml	<i>Serratia</i> 10 ⁷ /ml	>100	5~10	+	Poor	—
23	74 ♂	Prostatic cancer (After cysto-stomy)	75 × 2 (5)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml <i>E. cloacae</i> 10 ⁵ /ml	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	>100	10~15	+	Poor	—
24	62 ♂	Penis cancer (After cysto-stomy)	75 × 2 (5)	<i>P. vulgaris</i> <i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	<i>P. vulgaris</i> <i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	>100	20~30	+	Poor	—

Table 3 Clinical results

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)
Chronic complicated lower UTI	15	5	5	5	66.7
Chronic complicated upper UTI	9	2	3	4	55.6
Total (%)	24	7 (29.2)	8 (33.3)	9 (37.5)	62.5

cloacae 2株はいずれも消失し, *Proteus rettgeri* の2株は消失と存続, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Acinetobacter calcoaceticus* の各1株は消失し, *E. coli* の1株は存続した。

6. 副作用

副作用については・他覚症状, 血液像, 肝機能, 腎機能において, 特に本剤に起因すると考えられるような異常は全く認められなかった。

Table 4 Overall efficacy classified by type of infection

Group	No. of Cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate	
		Type of infection	Simple or Mixed					
Simple infection	1st group (indwelling catheter)	1	5.3%	79.2%		1	0 %	
	2nd group (post prostatectomy)	5	26.3%		1	1	3	40 %
	3rd group (upper UTI)	5	26.3%		2	2	1	80 %
	4th group (lower UTI)	8	42.1%		4	3	1	87.5%
	Sub total	19	100 %		7	6	6	68.4%
Mixed infection	5th group (indwelling catheter)	3	60 %	20.8%		3	0 %	
	6th group (no indwelling catheter)	2	40 %			2		100 %
	Sub total	5	100 %		0	2	3	40 %
Total		24		100 %	7	8	9	62.5%

Table 5 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		No. of strains appeared after treatment
			Decreased	Unchanged	
<i>S. marcescens</i>	11	5 (45.5)	1	5	
<i>P. aeruginosa</i>	6	0 (0)	3	3	
<i>K. pneumoniae</i>	4	4 (100)			
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100)			
<i>P. rettgeri</i>	2	1 (50)		1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)			
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)			
<i>P. morgani</i>	1	1 (100)			1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100)			
<i>E. coli</i>	1	(0)		1	
Total	30	16 (53.3)	14		1

7. 考 察

近年、アミノ配糖体系抗生物質の開発は抗菌力の強化よりも毒性の軽減といった方向で進められている。このたび米国シュリング社で研究、開発された Netilmicin も抗菌力は GM, SISO, TOB, DKB と同等であるが¹⁾、腎、聴力毒性は軽微であることを特徴として臨床試験の場に供された。

そこで、われわれは本剤をエッセクス日本株式会社より提供を受け、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に使用し、臨床的検討を行なう機会を得た。

臨床効果では24例中、著効7例、有効8例、無効9例で62.5%の有効率が得られ、既存のアミノ配糖体系抗生

物質に比して遜色のない成績であった。

投与量別にみると1日 150 mg 投与群 (16例)、200 mg 投与群 (8例)ともに62.5%の有効率で dose response はみられなかった。

疾患別では腎盂腎炎は150 mg 投与群 (6例)、33.3%、200 mg 投与群 (3例)、100%、膀胱炎は150 mg 投与群 (6例) 83.3%、200 mg 投与群 (3例) 66.7%、前立腺床炎は150 mg 投与群 (4例) 75%、200 mg 投与群 (2例) 0%と有効率にばらつきがみられたが、これは症例の重症度の差によるものと考えられ、ことに、前立腺床炎においてその傾向が強かった。

つぎに、留置カテーテルの有無についてみると非留置カテーテル症例は18例中、著効7例、有効6例、無効5

Table 6 Clinical Laboratory Findings

Case No.	RBC		Hb		Ht		S-GOT		S-GPT		AL-P		BUN		S-Cr	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	326	343	9.2	10.1	31.2	33.6	32	27	18	21	6.9	7.2	13.2	14.3	0.8	1.0
2	424	442	12.6	13.4	38.1	39.2	20	19	12	14	5.7	6.1	12.4	14.0	0.9	1.0
3	336	392	11.2	13.4	35.2	38.6	29	30	21	19	6.3	5.7	16.0	14.8	1.0	0.9
4	462	458	14.1	14.0	41.2	40.6	20	19	12	16	6.8	6.2	18.0	15.1	1.5	1.5
5	370	367	11.4	11.2	34.0	33.5	14	16	11	11	5.3	7.2	10.9	12.0	0.9	0.9
6	392	401	13.2	13.6	38.2	39.1	27	32	26	24	6.2	5.8	19.2	19.3	1.8	1.7
7	419	421	13.9	13.4	40.2	39.3	16	20	11	13	6.4	5.9	14.6	15.7	0.9	1.0
8	386	392	12.1	13.2	36.5	37.2	39	26	42	33	10.3	8.6	21.2	18.3	1.9	1.2
9	385	386	12.0	12.0	36.3	36.0	19	16	10	12	4.4	5.2	16.1	17.0	1.2	0.9
10							17	13	9	8	5.6	6.9	13.9	11.2	1.0	0.9
11	335	321	11.0	10.2	31.6	30.2	16	19	12	10	4.2	5.1	16.7	14.0	1.5	1.1
13		402		13.9		38.2	29	32	26	29	4.9	3.9	11.8	12.9	1.0	0.8
14	403	412	13.9	14.1	39.2	40.1	22	28	18	19	6.2	7.2	18.0	16.9	1.2	1.0
15	443	438	14.4	14.0	43.2	41.2	17	16	8	9	6.7	6.1	15.2	14.0	1.2	0.9
16	485	478	14.1	13.9	42.1	45.0	13	18	10	13	8.0	6.9	12.3	14.6	0.7	1.2
17							32	36	21	19	6.0	5.4	16.0	13.2	1.2	1.1
18	374	386	11.0	11.3	34.0	33.2	23	21	13	16	8.9	8.2	15.5	13.8	0.9	0.9
19	431	435	14.0	14.0	39.2	39.2	39	35	68	50	6.9	7.0	12.0	11.9	0.9	0.8
20	339	352	10.6	11.2	31.2	33.6	15	13	9	12	4.3	5.9	15.6	13.9	0.9	0.8
21	456	445	13.1	12.7	38.7	37.6	16	19	11	8	4.6	5.2	9.4	12.0	1.0	0.9
22	344	325	10.7	10.1	30.1	29.6	66	35	78	38	9.1	7.7	13.5	11.4	0.8	0.7
23	351	360	9.4	9.7	29.1	29.6	15	16	8	12	16.8	12.9	12.7	14.0	0.8	1.0
24	358	349	10.8	11.2	30.5	31.6	28	21	17	14	12.5	10.8	17.8	16.2	0.9	1.1
*	♂ 430~550 ♀ 380~530		♂ 14.0~17.5 ♀ 12.0~15.5		♂ 41~50 ♀ 37~45		8~40		4~38		2.7~11.0		7.0~19.0		0.7~1.7	

* Normal value

例で有効率72.2%、留置カテーテル症例は6例中、有効2例、無効4例で有効率33.3%と差がみられ、留置カテーテル例における切れ味の悪さが感じられた。しかも、留置カテーテル症例6例のうち有効の2例はともに1日200 mg 投与例であり、無効4例中3例は1日150 mg 投与例であったことなどから考えると本治験における投与量の設定が必ずしも適切でない症例が散見され、本剤の安全性からみて、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* 感染症、混合感染症例、留置カテーテル症例などでは1日200 mg あるいはそれ以上の投与が必要であろう。

これは、手術の有無による有効率においてもよく表われており、手術前の症例は9例中、著効6例、有効3例（有効率100%）であるのに対して手術後の症例は15例中、著効1例、有効5例、無効9例（有効率40%）と、

無効症例はすべて手術後の患者であり、感染巣が複雑化し、さらに留置カテーテルという悪条件下では本剤の効果が著しく低下していることから、今後、複雑な病型、病態の尿路感染症に対する適正投与量の検討がなされるべきであると考えられる。

副作用については24例に憂慮すべきものは全く認められなかった。

以上、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に Netilmicin を使用し、既存のアミノ配糖体系に匹敵する臨床効果が得られ、とくに安全性においては高く評価される成績であった。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日支部総会 新薬シンポジウム "Netilmicin", 1979

CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA, KENJI YUASA and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine,

Tokushima University

(Director: Prof. K. KUROKAWA)

- 1) Netilmicin was administrated intramuscularly at a dose of 150 mg or 200 mg per day for 5 days to 24 inpatients with complicated urinary tract infection.
- 2) The clinical results obtained were excellent in 7 cases (29.2%), moderate in 8 cases (33.3%) and poor in 9 cases (37.5%), the effectiveness rate being 62.5%.
- 3) In bacteriological results, there were eradication of causative organisms in 16 (53.3%) and persistence in 14 (46.7%) out of 30 strains.
- 4) No side effects were observed in this series.