

Netilmicin の産婦人科領域における検討

松田 静 治

順天堂大学医学部産婦人科

丹野 幹彦・柏倉 高

江東病院産婦人科

Netilmicin に関する基礎的検討を試みたほか産婦人科領域における臨床応用を行った。

尿路、性器由来の分離菌に対する本剤の感受性分布は GM とほぼ類似したパターンがみられ、MIC のピークは *E. coli* 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 1.56 $\mu\text{g/ml}$ である。

本剤の母児間移行をみると臍帯血中へは母体血の $\frac{1}{2}$ ～ $\frac{1}{4}$ 程度の濃度移行が認められ、羊水中への移行も証明された。また乳汁中へも軽度の移行が立証された。

臨床応用成績として尿路感染症 7 例、性器感染症 3 例、創感染 1 例の計 11 例に使用し、有効 8 例、無効 3 例となり、本剤の有効率は 72.7%であった。

副作用としては特記すべきものを認めていない。

はじめに

Netilmicin は米国シェリング社の開発したアミノ配糖体系抗生剤であり、Sisomicin の 1 位のアミノ基をエチル化して得られたもので抗緑膿菌 (*Pseudomonas*) 作用とともに腎毒性、聴器毒性の少ない点が指摘されている^{1,2,3,4)}。

われわれは本剤について抗菌試験、吸収、母児間移行などに関する基礎的検討を試みたほか産婦人科領域における臨床効果を検討したので以下報告する。

1. 抗 菌 力

測定法

尿路、性器 (子宮、膣) および各種化膿巣から分離した *E. coli* 24 株, *Klebsiella* 12 株, *P. aeruginosa* 20 株, *S. aureus* 15 株に対する本剤 (Netilmicin) の MIC を化療標準法により測定し Gentamicin (GM) と比較した。

成 績

Table 1, 2 に示すとおりで、まず *E. coli* では本剤は菌量 10^8 cells/ml の場合、0.39～3.12 $\mu\text{g/ml}$ の間に

Table 1 Antimicrobial activity of Netilmicin and Gentamicin antibiotics against clinically isolated bacteria.

		<i>E. coli</i> (24 strains)										$\mu\text{g/ml}$	
Drug	inoculum size (/ml)	MIC	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
N T L	10^8				6	14	2	2					
	10^6			2	18	3	1						
G M	10^8				5	11	2	4	1	1			
	10^6				15	8	1						
<i>Klebsiella</i> (12 strains)													
N T L	10^8			5	6	1							
	10^6		2	7	3								
G M	10^8			4	6	1	1						
	10^6		1	5	3	2	1						

Table 2 Antimicrobial activity of Netilmicin and Gentamicin antibiotics
against clinically isolated bacteria.

		<i>P. aeruginosa</i> (20 strains)									
		$\mu\text{g/ml}$									
Drug	inoculum size (/ml)	MIC	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50
NTL	10^8				1	5	9	3		2	
	10^6				4	10	6				
GM	10^8				2	8	6	2	1	1	
	10^6				6	9	4	1			

		<i>S. aureus</i> (15 strains)									
NTL	10^8			1	11	2	1				
	10^6			14	1						
GM	10^8			1	6	5	3				
	10^6			11	4						

Table 3 Placental-transfer of Netilmicin

No.	Dose (mg)	Time (after injection)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		
			maternal blood	unbilical cord blood	amniotic fluid
1	100	55 min	7.2	2.7	0
2	100	1h 40 min	4.9	1.2	0
3	100	5h 10 min	1.6	0.9	0.5
* 4	100×3	2h 15 min	4.3	1.4	0.6
* 5	100×2	3h 05 min	3.4	1.5	1.3

* interval of 12h I. M.

感受性の分布を示し、GM とほぼ類似した結果が得られ、MIC のピーク値は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ である。*Klebsiella* では、菌量 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml とも 0.39 ~ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で発育が阻止される株が多い。*P. aeruginosa* では菌量 10^6 cells/ml で、0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、感受性のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、これらの感受性パターンは GM でもほぼ同様である。また *S. aureus* に対する抗菌力も強力であり、MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ およびそれ以下の株が大部分である。

2. 臍帯血、羊水移行（母児間移行）

測定法

3 例の産婦に分娩前、1 回 100 mg を筋注、胎児娩出時、臍帯血、羊水、母体血を採取し濃度を測定した。また 2 例に 12 時間毎に本剤 100 mg を 2 ~ 3 回連続筋注し、母児間移行を検討した。

測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とす

る二層カップ法で行い、培地は日抗基 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 用培地を用い、標準希釈にはヒト血清を使用した。

成績

Table 3 のとおり、100 mg 1 回投与群 3 例における本剤投与後材料採取迄の時間は 55 分 ~ 5 時間 10 分で、臍帯血中へは母体血の約 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ 程度の濃度移行が認めら

Table 4 Transfer of Netilmicin into
mother-milk ($\mu\text{g/ml}$)

No.	Time (hrs)	Case	2 hr	4 hr	6 hr
1	Blood		4.4	1.9	0.7
	milk		0	trace	0.8
2	Blood		6.0	3.4	1.2
	milk		0	trace	trace

Table 5 Clinical effect of Netilmicin

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms		Dose			Clinical response	
				before	after	Daily	Days	Total (mg)	urinary sediment	
1	M. N.	38	Pyelonephritis (post-op of cervical cancer)	<i>E. coli</i> $>10^5/\text{ml}$	—	200	5	1,000	+	—
									+	↘
2	M. S.	48	Pyelonephritis (post-op of cervical cancer)	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>Enterococcus</i> $10^6/\text{ml}$ (+)	+	200	5	1,000	+	—
					±				+	→
3	K. B.	53	Chronic Cystitis (cancer of the uterine cervix)	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> $>10^5/\text{ml}$	—	200	6	1,200	+	—
					—				+	↘
4	K. S.	66	Chronic Cystitis (cancer of the uterine cervix)	<i>P. aeruginosa</i> $10^6/\text{ml}$	—	200	6	1,200	+	—
									+	—
5	A. S.	36	Chronic Cystitis	<i>E. coli</i> $10^6/\text{ml}$	—	200	5	1,000	+	—
									+	↘
6	K. N.	36	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> $>10^5/\text{ml}$	—	200	5	1,000	+	—
									+	—
7	I. H.	37	Cystitis	<i>E. coli</i> $10^7/\text{ml}$	—	200	5	1,000	+	—
									+	—

Table 6 Clinical effect of Netilmicin

No.	Name	Age	Diagnosis	Isolated organisms	Dose of Netilmicin		
					Daily (mg)	Days	Total (mg)
1	T. Y.	62	Pyometra	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i>	200	5	1,000
2	M. K.	37	Bartholinitis	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i>	200	4	800
3	H. M.	24	Parametritis		200	5	1,000
4	H. S.	42	infection of abdominal	<i>P. aeruginosa</i>	200	6	1,200

(No. 1)

Sensitivity			Clinical effect	Side effect
GM ++ SBPC —	DKB ++ CEZ ++	ABPC — NTL 0.78	+	—
GM ++ + SBPC — +	DKB ++ + CEZ ++	ABPC — ++ NTL 3.12	—	—
GM ++ ++ SBPC + —	DKB ++ ++ CEZ ++ —	ABPC — — NTL 1.56 3.12	+	—
GM ++ SBPC —	DKB ++ CEZ —	ABPC — NTL 1.56	+	—
GM ++ SBPC —	DKB ++ CEZ ++	ABPC — NTL 1.56	+	—
GM ++ SBPC —	DKB ++ CEZ ++	ABPC — NTL 0.78	+	—
GM ++ SBPC ++	DKB ++ CEZ ++	ABPC ++ NTL 0.78	+	—

(No. 2)

Clinical response	Clinical effect	Side effect
febricula ↘ Pyogenic leukorrhea ↘ <i>E. coli</i> (-) <i>Enterobacter</i> (-) (cancer of the endometrium)	+	—
redness and tumor ↗ abscess plastic → operation	—	—
pyrexia → WBC (11,700~10,900) Lower abdominalgia → Tenderness of uterus →	—	—
redness and tumor of wound ↘ Secretion ↘ <i>P. aeruginosa</i> (-)	+	—

れ、例えば55分後の採取例では母体血中の濃度 7.2 $\mu\text{g/ml}$ に対し 臍帯血中濃度は 2.7 $\mu\text{g/ml}$ である。羊水 中への移行は5時間10分例で 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度値が得ら れたが他の2例では移行が認められていない。一方連続 投与群(100 mg $\times$ 2~3回)では投与後2時間15分と3 時間5分の採取例で臍帯血中へは母体血の約 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ の濃 度移行が得られているが、羊水中への移行が 0.6~1.3 $\mu\text{g/ml}$ と1回投与群に比べて高い傾向がうかがわれた。

3. 乳汁中移行

方 法

正常褥婦2例に本剤 100 mg を1回筋注し、2時間、4時間および6時間後の乳汁中濃度を血中濃度と同時 に測定した。測定方法は臍帯血の場合と同じである。

成 績

Table 4 に示すとおり、2時間後の測定は不能であ り、4時間以降痕跡程度の移行が認められ、うち1例で は6時間後の乳汁中濃度は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4. 臨床成績

(1) 尿路感染症

尿路感染症7例に本剤を投与した。対象は子宮頸癌術 後の腎盂腎炎2例、慢性膀胱炎3例(うち2例は子宮頸 癌)、急性腎盂腎炎、膀胱炎各1例である。投与量は 1日 200 mg (100 mg 宛朝夕筋注)で治療日数は5~ 6日である。起炎菌の内訳は *E. coli* が4例、*P. aeruginosa* 1例、*P. aeruginosa*+*Enterococcus* 1例、 *E. coli*+*Enterobacter* 1例である。臨床効果の判定を 自覚症状(排尿痛・頻尿)の改善、尿中細菌の消失、尿 沈渣所見(膿球)によって下すと、成績は有効6例、無 効1例であった(Table 5)。

症例(1)、(2)は子宮頸癌術後3週目の腎盂腎炎で、症例 (1)は起炎菌 *E. coli* (MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$) は3日後に消失 したが、症例(2)(起炎菌 *P. aeruginosa*+*Enterococcus*) では終始尿中細菌の陰性化をみず、無効であった。(*P. aeruginosa* の MIC は 0.12 $\mu\text{g/ml}$)。慢性膀胱炎の3 例はいずれも有効であった。即ち症例(3)(起炎菌、 *E. coli*+*Enterobacter*)の子宮頸癌で尿管腔瘻を形成した 例では有効、*P. aeruginosa* による子宮頸癌、 ^{60}Co 照 射療法中の発症例(症例4)も4日後尿中細菌の消失を み、症例(5)(*E. coli* 1.56 $\mu\text{g/ml}$)とともに有効と判定 した。なお症例(4)から分離した *P. aeruginosa* に対す る本剤の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ である。そのほかに *E. coli* による急性尿路感染症の2例、症例(6)、(7)は3~ 4日後に自覚症状と尿中細菌の消失をみ有効であり、起 炎菌の MIC はいずれも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ である。

(2) 性器感染症

子宮溜膿腫, 子宮旁結合織炎, バルトリン腺炎の計3例に1日量 200 mg, 4~5日間投与し, 1例有効, 2例無効の成績を得た (Table 6)。効果判定基準は本剤投与により主要自他覚所見が3日以内に改善し, その後治療に向ったものを有効と判定した。

症例(1): 子宮体癌に合併した子宮溜膿腫で軽熱と膿性帯下を訴え, 子宮内より *E. coli* と *Enterobacter* が検出された。本剤投与と共に頸管拡張を試み, 2日後には発熱はなく, 膿性帯下も減少, 8日後子宮内培養も陰性となった有効例である。

症例(2): 鳩卵大の左バルトリン腺の発赤, 腫脹と強い疼痛があり本剤を投与したが, 漸時で鶏卵大の膿瘍形成をみ, 無効と判定し切開を行った。排膿時膿汁より *S. epidermidis* と *Enterococcus* が検出された。

症例(3): 某医の許で流産後38~39℃台の発熱と強い下腹部痛が続き入院した。局所所見として子宮周囲部に圧痛があり, 白血球数は11,700, CRP 6 (+)であった。本剤1日 200 mg 投与を行うも, 自他覚所見は軽快せず無効と判定した。

(3) 創感染

附属器腫瘍の術後10日目の創感染(術後より *P. aeruginosa* を分離)に本剤を使用し, 3日目より創面菌は著明に減少し, 局所所見の改善をみ, 有効と判定した (Table 6)。なお *P. aeruginosa* は6日後に消失した。*(P. aeruginosa* の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$)。

(4) 副作用

Netilmicin の注射に伴う局所の硬結, 発赤等はみられなかった。また投与前後の肝機能 (GOT, GPT, ALP), 腎機能 (BUN, 血清クレアチニン, 尿蛋白など) を検討した症例では特に異常所見をみとめていない。耳毒性に関しては詳細な検討 (オーディオグラムなど) を行っていないが聴力, 平衡感覚に関する訴えは経験していない。

考 按

GM 以降 DKB, TOB が出現し, さらに近年 Amikacin (AMK), Sisomicin (SISO) が新しいアミノ配糖体系抗生剤として登場した。これら薬剤は PC 系, Cephalosporin 系と比べ, 主として第二次選択的な使い分けが行われている³⁾。SISO より化学合成された Netilmicin は抗菌スペクトラムのうえでは GM など他のアミノ配糖体系抗生剤と同様であるが, 腎毒性, 聴器毒性が他に比して低いこと, AMK に似て GM 耐性菌にも有効なものが認められている点が特徴である⁴⁾。

われわれは本剤について抗菌力試験を試み *E. coli*,

Klebsiella, *P. aeruginosa*, *S. aureus* のいずれも GM に類似した MIC 分布¹⁾が得られ, *Pseudomonas* の場合100倍希釈の菌量で MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められている。本剤の体内動態もアミノ配糖体全般にほぼ共通したものとと考えてよく, 母児間移行 (臍帯血, 羊水移行) のうえでは AMK に近い傾向が窺がえ^{5,6)}。乳汁移行も証明されるが, これも Cephalosporin 系と同様, 移行が良好とまでは言えない。

臨床応用の面では今回, 尿路感染症, 性器感染症など11例に使用し, 8例有効で, 72.7%有効率を収めた。このうち尿路感染症では慢性複雑性膀胱炎を含め7例中6例有効であるが, なかには急性尿路感染症の2例が含まれている。性器感染症群では創感染例を併せて4例中2例が有効であるが何分少数例のためこれらの評価については今後の検討に待ちたい。

近年 GM 耐性の *Pseudomonas*, *Klebsiella* などの増加傾向とその対策が指摘されているが, 本剤の使用意義もここに求められよう。

われわれの治療例では細菌学的効果のうえで *Pseudomonas* を分離した3例中2例が有効であった。勿論 *E. coli* では6例 (うち2例は混合感染) と効果も認められている。投与量については1日 200 mg 投与を行っているが, これも病態により増減を充分に考慮しなければならないであろう。また本剤でも副作用への配慮が重要であるが6日以内の投与でなら, 注射時の副作用や, 肝, 腎機能には異常を認めなかった。

文 献

- 1) CHADOWIC, P.; S. SALMON & B. TAYLOR: Activity of Netilmicin Compared with Those of Gentamicin and Tobramycin Against Enterobacteria and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 12(3): 301~307, 1977
- 2) YAP, B.-S.; D. STEWART & G. P. BODEY: Clinical Pharmacology of Netilmicin. Antimicrob. Agents Chemother. 12(6): 717~720, 1977
- 3) KLASTERSKY, J.; F. M. CARPENTIER, L. C. KAHAN, D. DANEAU & J. M. PREVOST: Clinical and Bacteriological Evaluation of Netilmicin in Gram-Negative Infections. Antimicrob. Agents Chemother. 12(4): 503~509, 1977
- 4) 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
- 5) 松田静治, 森操七郎, 丹野幹彦, 柏倉 高: Amikacin の産婦人科領域における検討。Jap. J. Antibiotics 27: 633~636, 1974
- 6) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉 高: Tobramycin の産婦人科領域における臨床的応用。Chemotherapy 23(3): 1361~1366, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO and TAKASHI KASHIWAKURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendō

University, School of Medicine

Basic and clinical investigations on netilmicin in the field of obstetrics and gynecology led to the following results:

1) Netilmicin was found to be similar in activity to GM against isolates from the urinary tract and genital organ. Peak MIC values of netilmicin was 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against *E.coli*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against *Klebsiella*, and 1.56 $\mu\text{g/ml}$ against *P.aeruginosa*.

2) Cord serum level was $\frac{1}{2}$ to $\frac{1}{4}$ of maternal serum level. Transfer of the drug into the amniotic fluid was observed. The drug also slightly transferred into the milk.

3) Netilmicin was administered to a total of 11 patients, 7 with urinary tract infection, 3 with genital infection and 1 with wound infection. The clinical response was good in 8 cases and poor in 3 cases, with efficacy rate of 72.8%.

No side effects were observed.