

耳鼻咽喉科領域における Netilmicin の基礎的・臨床的検討

三邊武右衛門・上田良穂

村上温子・小林恵子

関東逓信病院耳鼻咽喉科

徐慶一郎・稲福盛栄

同検査科

Netilmicin は, Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化した半合成剤で, 新アミノ配糖体系抗生剤である。*E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Haemophilus*, 耐性 *Staphylococcus* 感染症に抗菌力を示すと報告されている。耳鼻咽喉科病巣分離の *Staphylococcus* 20株に対する抗菌力のピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にみられ, *Pseudomonas aeruginosa* に対して抗菌力のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。

Netilmicin 75 mg 筋注後の血清 (10倍希釈) の *Staphylococcus aureus* 209 P に対する抗菌力は, Biophotometer でみると, $\frac{1}{2}$ ~4 時間ではよく増殖を抑制し, 6 時間では抑制しきれなかった。

血中濃度: Netilmicin 75 mg, 150 mg 筋注例では, 血清濃度のピークは30分にあり, それぞれ 5.5, 7.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

耳鼻咽喉科感染症12例に使用し, 著効6例, 有効6例, 有効率100%であった。

Netilmicin の使用日数は3~13日間, 使用量は 450~1,950 mg で, 聴力障害, アレルギー, 血液, 肝, 腎に対する副作用は全く認められなかった。

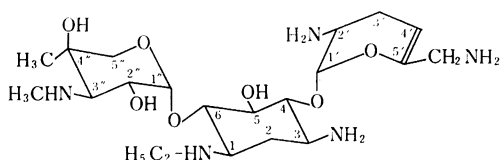
はじめに

Netilmicin はジェリング社が開発した新しいアミノ配糖体系抗生剤で Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化して得られた半合成剤で, 単一成分からなっている¹⁾。その化学構造式は Fig.1 のような Netilmicin sulfate で白色ないし淡黄色の

結晶性粉末または粉末で, 水に溶け易く, メタノール, エタノール, アセトン, クロロホルムには溶けない。

本剤は *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, 耐性 *Staphylococcus* 感染症, などに低濃度で抗菌力を示すと報告されている。われわれは本剤について基礎的検討を行ない, 耳鼻咽喉科感染症の治療に応用してみるべき成績を収めたので報告する。

Fig. 1 Chemical structure



I. 抗菌力

1. 対象および方法

昭和54年3月から昭和54年10月までの間に耳鼻咽喉科領域から分離した *Staphylococcus aureus* 20株, *Pseudomonas* 30株について, 日本化学療法学会標準法により Netilmicin の MIC を測定した。培地にはミュラーヒントン改良培地を使用し, 接種菌はトリプトソイブイオン16時間培養した原液 (10^6 cells/ml) を用いた。

また, Netilmicin の *Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用を Biophotometer (Jouan) を用いた増殖曲線から検討した。 *Staphylococcus aureus* の菌量は 10^6 cells/ml に相当するものを使用した。

2. 成績

1) 耳鼻咽喉科病巣分離の *Staphylococcus* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する Netilmicin の

Chemical name

(2-S-cis)-4-O-[(3-amino-6-(aminomethyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)-2-deoxy-6-O-[(3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)-β-L-arabinopyranosyl)]-N¹-ethyl-D-streptamine hemipentasulfate

Molecular formula

$\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot \frac{5}{2} \text{H}_2\text{SO}_4 = 720.8$ (Sulfate)

$\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7 = 475.6$ (Base)

MIC

Staphylococcus aureus 20株に対する MIC は Table 1 に示すとおり、接種菌量 10^6 cells/ml においてそのピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ であり、また *Pseudomonas aeruginosa* 株に対する MIC のピークは Table 1 に示すとおり、接種菌量 10^6 cells/ml において $1.56 \mu\text{g/ml}$ にみられた。

2) Netilmicin の *Staphylococcus aureus* 209 P 株
に対する増殖阻止作用

Netilmicin 75 mg 筋注後 $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6 時間の血

清を採取して10倍に希釈し、*Staphylococcus* 菌液を滴加し、増殖曲線を見ると $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4 時間の血清は菌の増殖を抑制するが、6時間の血清では抑制しきれず、曲線の立上りがみられた (Fig. 2)。

同様に Netilmicin 150 mg 筋注例では $\frac{1}{2}$ から6時間の血清全てが、菌の増殖を完全に抑制するのがみられた。

Ⅱ. 血中濃度

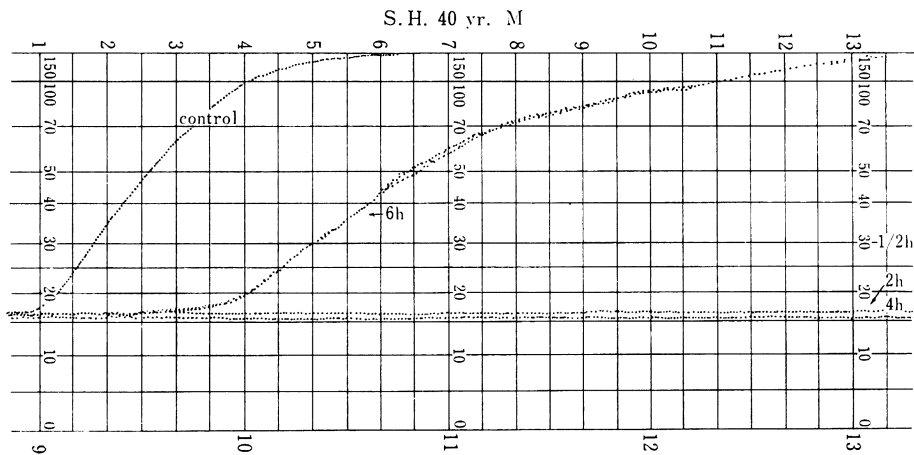
1 対象および方法

成人4名について Netilmicin 75 mg, 150 mg 筋注

Table 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* and *Pseudomonas* in
O-R-L field to Netilmicin

Organism	Nos. of strains tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
		0.19	0.39	0.78	1.56	3 13	6.25
<i>S. aureus</i>	20	2	10	4	3	1	
<i>P. aeruginosa</i>	30		3	3	13	8	4

Fig. 2 Antibacterial activity of serum after administration of Netilmicin (75 mg, i. m.)
against *S. aureus* 209P strain



時の血中濃度を測定した。午前9時に筋注して $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6時に約 5 ml ずつ採血し、血清分離して測定した。

測定には *Staphylococcus aureus* 209 P 株を検定菌とし、薄層カップ法により行なった。定量培地にはミューラーヒントン改良培地を使用し、血清希釈には pH8.6 の $\frac{1}{15}$ M リン酸緩衝液を用いた。

2. 成績

成人2人において、Netilmicin 75 mg 筋注後の血清濃度の平均値は、そのピークは $\frac{1}{2}$ 時間にあって $5.5 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後の血清濃度は $0.6 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 2)。

また、成人2人において Netilmicin 150 mg 筋注後の血清濃度の平均値は、Table 3 に示すとおりで、そのピークは $\frac{1}{2}$ 時にあり $7.9 \mu\text{g/ml}$ で、6時間において

もなお 1.8 μ g/ml を示した (Table 3)。

Ⅲ. 臨床成績

1. 対象および方法

昭和54年3月から昭和54年10月にわたる8ヵ月間に関東逓信病院耳鼻咽喉科における患者について Netilmicin を筋注して治療効果ならびに副作用の有無などにつき検討した。

投与方法：成人では1日量 150 mg を1～2回に筋注し、あるいは 75 mg を1日1回筋注して治療を行なっ

た。治療効果の判定は Netilmicin 投与6日以内に治癒したものを著効(卅)，治癒に6日以上投与を要したものを有効(卅)，軽快したものをやや有効(+)，無効(-)の4段階に分けて行なった。

1) 化膿性中耳炎の治療成績

化膿性中耳炎6例のうち急性症は3例，亜急性1例，慢性症は2例であったが，著効1例，有効3例の良好な成績を収め，特に副作用所見は認められなかった (Table 4)。次に症例を例示する。

症例1 K. K. 24才 男 左急性化膿性中耳炎

Table 2 Serum Levels of Netilmicin after intramuscular administration of 75 mg

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	μ g/ml				
				1/2hr	1	2	4	6
1	48	F	54	6.4	5.6	4.0	2.1	0.7
2	22	M	60	4.6	4.8	3.6	1.5	0.5
				5.5	5.2	3.8	1.8	0.6

Table 3 Serum Levels of Netilmicin after intramuscular administration of 150 mg

Case No.	Name	Age	Sex	Body weight	μ g/ml				
					1/2	1	2	4	6 hr
1	I. G.	35	M	58	7.8	6.4	3.5	2.6	1.1
2	O. Z.	31	F	52	8.0	7.6	5.5	3.2	2.5
					7.9	7.0	4.5	2.9	1.8

Table 4 Clinical results with netilmicin in suppurative O. media

Case No.	Name	Age (Body weight)	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity (Netilmicin)	Dosage			Side-effect	Effect
							Daily dose (mg)	Duration	Total (mg)		
1	K. K.	24 (65)	M	Acute o. m (l)	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.125 0.39	75 75 $\times$ 2	5 4	975	—	卅
2	I. T.	28 (60)	M	Acute o. m. (l)	No growth		150	4	600	—	卅
3	T. G.	18 (54)	M	Acute o. m. (r)	No growth		150	5	600	—	卅
4	W. N.	74 (52)	M	Subacute o. m. (l)	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1.56	150 75	6 2	1,050	—	卅
5	S. K.	37 (52)	M	Acute exacerb. of chr. o. m. (r)	<i>Providencia</i>	1.56	150	13	1,950	—	卅
6	Y. N.	19 (58)	F	Acute aural perichondritis			150	3	450	—	卅

現病歴：2月末左耳の閉塞感，難聴をおこし耳痛を訴えて，昭和54年4月16日受診した。

現症：体温 38.2℃ で顔貌生気がみられなかった。左鼓膜発赤して膨隆しており鼓膜切開を行なうと，耳漏は多量に流れ出た。培養を行ない Cephalexin (CEX) 1日量 1 g 4日間の経口投与を行なったが，改善の所見はみられなかった。

治療経過：耳漏から *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* が検出され，Netilmicin に対する感性は，それぞれ 0.725 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。そこで CEX の投与を中止し 初日は Netilmicin 75 mg，ついで Netilmicin 1日量 150 mg を2回に

分け5日間の筋注で耳漏は著しく減少してきたが，さらに1日量 75 mg を3日間，総量 975 mg 使用して耳漏は完全にとまり，鼓膜は乾燥して治癒した。治療効果は有効と判定した (Fig. 3)。

特に副作用はみられず，S-GOT，BUN，LDH についても異常所見は認められなかった。本剤による治療前後の聴力を測定し検討したが，病的聴力障害はみられなかった。すなわち左側の中等度の難聴は，本剤の使用によって中耳炎治療後の聴力は畧右耳と同様の聴力像を示し，正常に恢復し特に異常所見はみられない (Fig. 4)。

症例2 W. N. 74才 男 左亜急性化膿性中耳炎
現病歴：1カ月前から左耳漏が流れ出て増量の傾向あ

Fig. 3 Case K.K. 24yr. M. Acute suppurative o. media (I)

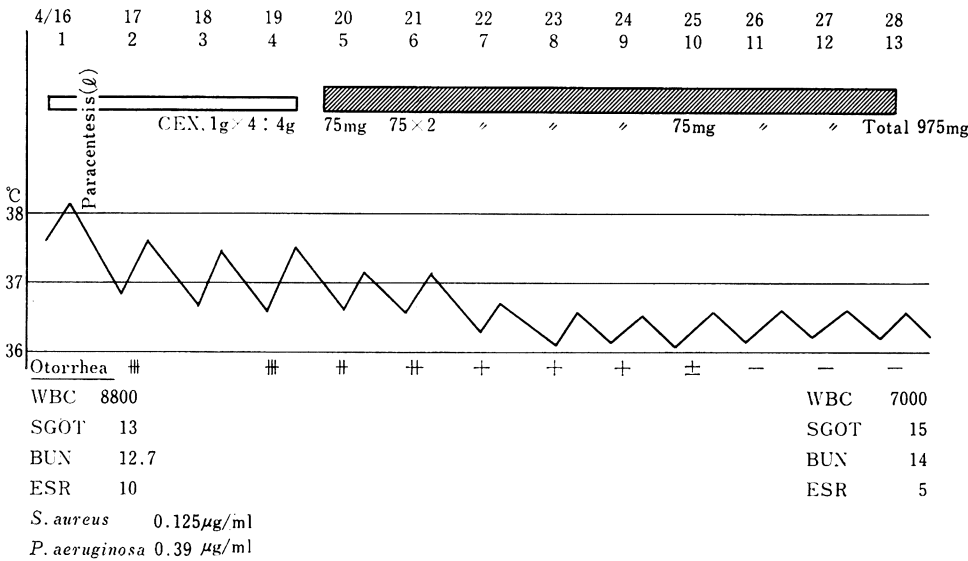
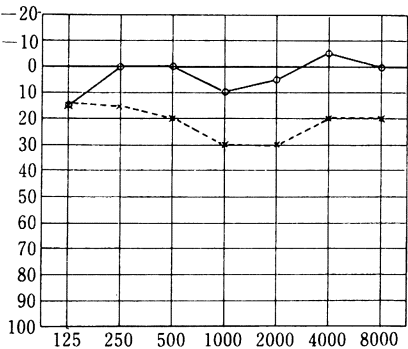


Fig. 4 Audiograms before and after Netilmicin administration (i. m.)

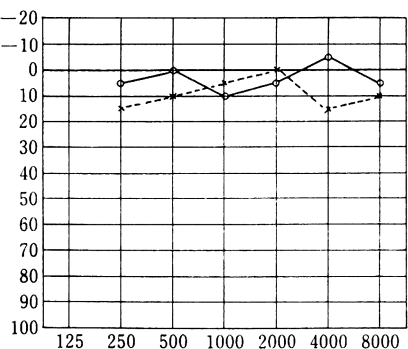
K.K. 24yr. M

Diag: Acute suppurative o. media (I)

before-treatment
April 20, 1979



post-treatment
April 27, 1979



り、7月9日受診した。

現病：一般所見に異常はなく、左耳からは中等量の膿性耳漏が認められた。鼓膜に粟粒大の穿孔が認められ、少し発赤がみられた。感音試験を行ない、Netilmicinの治療を行なった。

治療経過：Netilmicin は1日1回150 mgを注射したところ、4病日から耳漏は減少しはじめ、6日間に900 mg、さらに1日量75 mg、2日間に150 mg、総量1,050 mgの投与によって耳漏はとまり、鼓官は乾燥して治癒した。耳漏からは *Enterobacter aerogenes* が検出され、その感性は Streptomycin (卅), Tetracyclin (卅), Chloramphenicol (卅), Kanamycin (卅), Gentamicin

(卅), Carbenicillin (卅), Netilmicin 1.56 µg/ml で他はすべて耐性であった。

Netilmicin 治療前後の聴力像については、特別な聴力障害所見はみられなかった (Fig. 5)。

これらの6例についてみるに、第1例は、*Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* の混合感染症であり、第4例、第5例はそれぞれ *Enterobacter aerogenes*, *Providencia stuartii* による難治性の感染症で、Netilmicin の使用によって耳漏は消退し治癒したことは Netilmicin の抗菌効果によるものと考えられる。

2) 急性副鼻腔炎における治療成績

Fig. 5 Audiograms before and after Netilmicin administration (i. m.)
W. N. 74yr. M
Diag: Left subacute suppurative o. media (I)

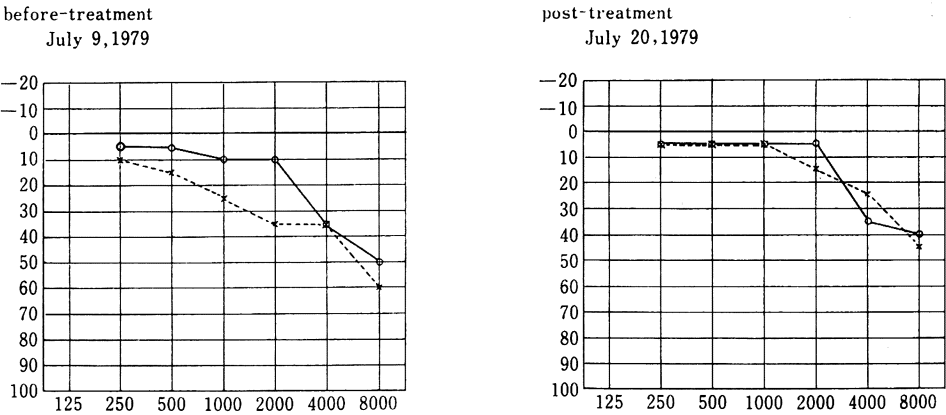


Table 5 Clinical results with Netilmicin in paranasal sinusitis and tonsillitis

Case No.	Name	Age (Body weight)	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity (Netilmicin)	Dosage			Side effect	Effect
							Daily dose (mg)	Dura- tion	Total (mg)		
1	S. Y.	37 (52kg)	F	Acute frontal sinusitis (I)	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	0.125	150	8	1,200	—	卅
2	I. I.	15 (47)	F	Subacute frontal sinusitis (I)	No growth		150	5	750	—	卅
3	T. B.	35 (60)	M	Acute max sinusitis (r)	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	0.125	150	5	750	—	卅
4	K. M.	53 (52)	F	Subacute max sinusitis (r)	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	0.125	150 75	2 10	1,050	—	卅
5	U. F.	36 (60)	M	Subacute paranasal sinusitis (bilat)	<i>S. epidermidis</i>		150	5	750	—	卅
6	O. M.	36 (58)	M	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	0.125	150	3	450	—	卅

副鼻腔炎 5 例（急性症 4 例，亜急性症 1 例）において著効 2 例，有効 3 例の成績であった。特に副作用所見はみられなかった（Table 5）。次に症例を例示する。

症例 1 S. Y. 37 才 女 左急性前頭洞炎

現病歴：4 月 26 日頃風邪をひき 5 月 5 日頃から左前頭部の痛み，圧痛を訴えて 5 月 11 日に受診した。

現症：体温 37.3°C，顔貌は客正常であったが，左中鼻甲介前端腫脹してその前端部に粘液膿性鼻漏が認められた。左眼の上内側に圧痛著明であった。レ線では左前頭洞は大きく瀰漫性の陰影が認められた。鼻漏から感性試

験を行ない，本剤による治療を行なった。

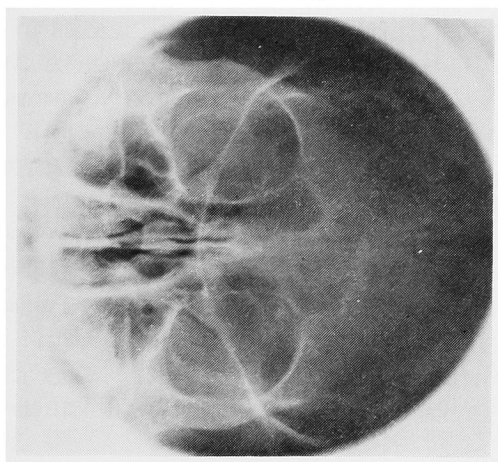
治療経過：鼻漏からは *Streptococcus pneumoniae* と *Staphylococcus epidermidis* が検出され，Netilmicin に対する感性はそれぞれ 0.125, 0.725 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

Netilmicin 1 日 1 回 150 mg を筋肉注射し，8 日間総量 1,200 mg の投与によって諸症状消退し，レ線像も透明となり治癒した（Photo 1）。治療効果は有効と判定した。血液，肝，腎に対する障害所見もなく，聴力についても治療前後に異常所見は認められない（Fig. 6）。

その他腺窩性扁桃炎症例において著効を収めることが

Photo. 1 S. Y. 37yr F Acute frontal sinusitis(1)

Before treatment



After treatment: NTL 150 mg × 8 days: 1,200 mg

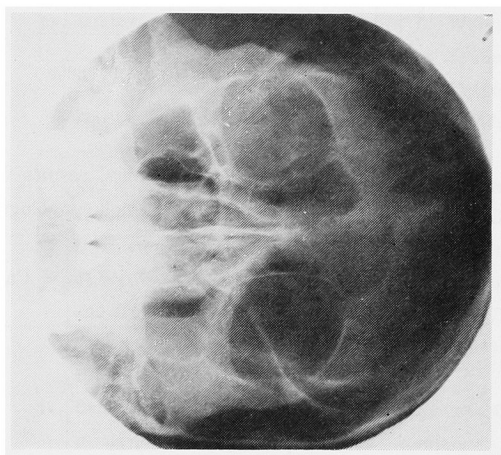


Fig. 6 Case S. Y. 37yr. F. Acute frontal sinusitis (1)

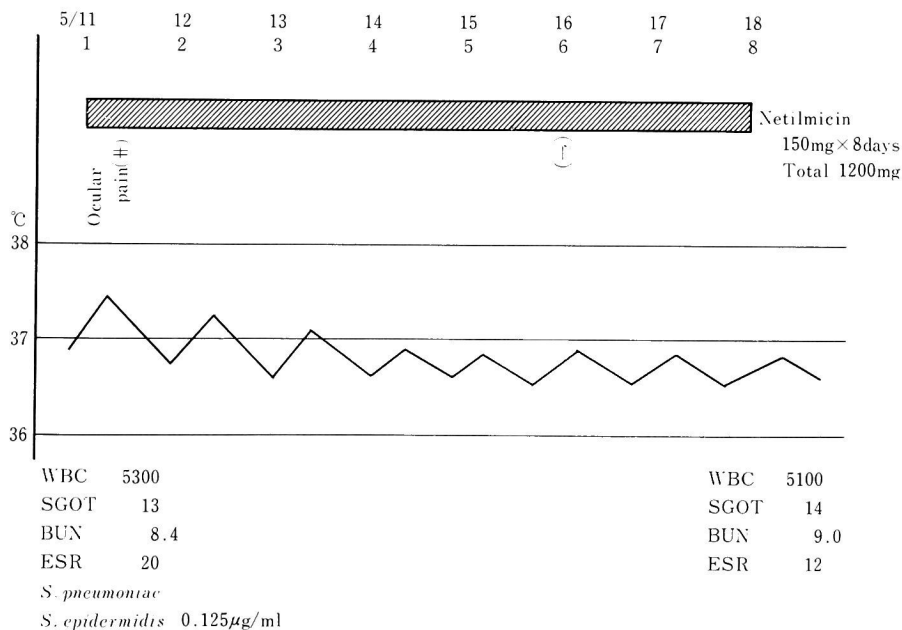


Fig. 7 Audiograms before and after Netilmicin administration (i. m.)
S. Y. 37yr. F
Diag: Acute frontal sinusitis (I)

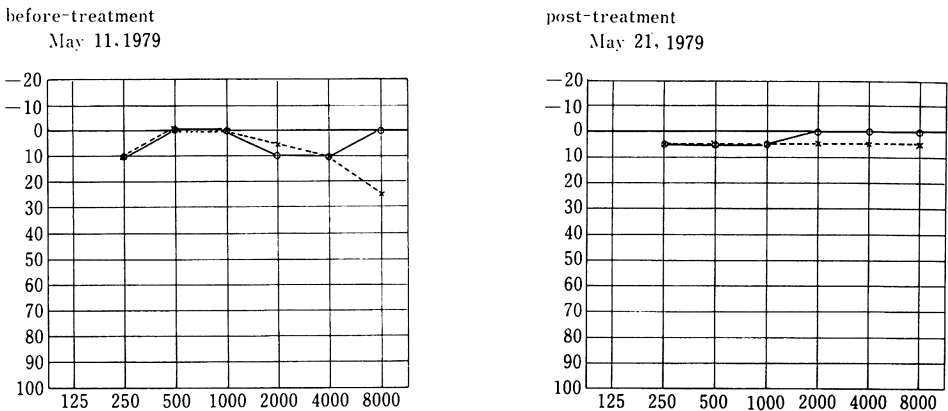


Table 6 Clinical results with Netilmicin administration in
otorhinolaryngological infections

Diagnosis	Cases	Effect		
		Excellent	Good	Fair
Acute O. media	4	2	2	0
Chr. O. media	1	0	1	0
Acute paranasal sinusitis	5	2	3	0
Acute tonsillitis	1	1	0	0
Acute aural perchondritis	1	1	0	0
Total	12	6(50%)	6(50%)	0

できた。次に症例を例示する。

症例 1 O. T. 36才 男 急性扁桃炎
現病歴：5月8日から咽頭痛と熱発を訴えて、5月9日に受診した。
現症：体温38.4℃、口蓋扁桃は発赤腫脹して、両側とも数ヶの灰白色の腺窩栓塞が認められた。扁桃から培養試験を行ない、Netilmicin の治療を行なった。
治療経過：口蓋扁桃からは *Staphylococcus aureus* が検出され、その感性は 0.125 $\mu\text{g/ml}$ であった。Netilmicin 1日1回 150 mg を筋注して、3日間、総量 450 mg で諸症状消退して治癒した。特に副作用はみられなかった。

3) 副作用
耳鼻咽喉感染症12例に Netilmicin による治療を行な

って、局所反応、アレルギー症状、血液、肝、腎などに対する副作用所見はく全認められなかった。
またこれらの症例においては Netilmicin を比較的長期にわたって使用した症例の治療前後の聴力検査を行ない検討したが、難聴、めまいなどの特別の聴器障害はみられなかった。

Ⅳ. 考 按

Netilmicin は Gentamicin をはじめとするアミノ配糖体系の抗生剤と比較して聴器毒性ならびに腎毒性が弱い²⁾ ことが実験的に明らかにされてきた。
Netilmicin は Gentamicin, Sisomicin, Tobramycin などと同様の強い抗菌力を有し、Amikacin よりも優れた感受性分布を示している。不活化酵素型による耐性菌

に対する特長は、Netilmicin は AAC(3), AAD(2'') など有効であり、これらの耐性菌の治療に期待されている。

本剤は *Streptococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌にもすぐれた抗菌力を示し、病巣分離の *Streptococcus aureus* 20株に対する MIC のピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。また *Pseudomonas aeruginosa* 80株に対する MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。

Netilmicin 75 mg 筋注後の血清 (10倍希釈) の *Staphylococcus aureus* 209P 株に対する抗菌力を Biophotometer で観察すると 1/2, 1, 2, 4 時間で菌の増殖を抑制したが、6 時間では抑制されなかった。

血中濃度についてみるに、75 mg, 150 mg 筋注例では、血清濃度のピークは 30 分にあつて、それぞれ 5.5 $\mu\text{g/ml}$, 7.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

耳鼻咽喉感染症12例に使用して、著効6例、有効6例の成績を収めた (Table 6)。

特に *Staphylococcus* と *Pseudomonas* の混合感染症や *Providencia stuartii* や *Enterobacter* を検出した中耳炎症例に効果的であったことは注目され、Gentamicin 耐性菌には治療効果が期待される³⁾。

Netilmicin は 150 mg 1日1回または2回に筋注し、あるいは 75 mg を1日1回使用し、使用日数は3~13日間にわたり、総量は 450 mg~1,950 mg であった。

Netilmicin は新アミノ配糖体系抗生物質で、その副作用として腎毒性や聴器毒性の問題が残されている。BRUMMETT⁴⁾ や秋吉⁵⁾ らの毒性試験の成績によれば Netilmicin の聴器毒性は Dibekacin, Tobramycin, Neo-

mycin, Sisomicin, Gentamicin よりもさらに弱く、従来のアミノ配糖体のうち最も毒性の少ないものの1つと報告されている。

副作用としてアレルギー症状や血液、肝、腎に対する副作用はみられなかった。聴器毒性に関しては使用前後の聴力像を比較検討したが、特に聴力障害所見、めまいなどの症状も認められなかった。

Netilmicin はアミノ配糖体系の抗生剤で、その毒性は、他の同系の抗生剤に比較し弱いことが判明したが、長期使用あるいは腎障害患者に使用の際は、聴器障害に常に考慮を払い慎重に使用すべきであろう。

文 献

- 1) MILLER, G. H.; G. ARCIERI, M. J. WEINSTEIN & J. A. WAITZ: Biological Activity of Netilmicin, Broad-Spectrum Semisynthetic Aminoglycoside Antibiotic: Antimicrob. Agents & Chemother. 10: 827~836, 1976
- 2) LUFT, F. C.: A review of toxicity in laboratory animals. J. Int. Med. Res. 6: 286~299, 1978
- 3) CHADWICK, P.; S. SALMON & B. TAYLOR: Activity of Netilmicin compared with those of Gentamicin and Tobramycin against Enterobacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: Antimicrob. Agents & Chemother. 10: 592~597, 1977
- 4) BRUMMETT R. E.; K. E. FOX & D. L. HIMES: Comparative Ototoxic Liability of Netilmicin and Gentamicin. Arch. Otolaryngol. 104: 579~584, 1978
- 5) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY OF NETILMICIN IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

BUEMON SAMBE, RYOHO UEDA, HARUKO MURAKAMI and KEIKO KOBAYASHI

Clinic Otorhinolaryngology,

Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JYO and MORIE INAFUKU

Microbiological Laboratory,

Kanto Teishin Hospital

Netilmicin is a semisynthetic, water soluble antibiotic of the aminoglycoside group derived from sisomicin. It is active at low concentrations against a wide variety of pathogenic bacteria including *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* group, *Proteus* sp. and *Pseudomonas aeruginosa*.

Netilmicin is also active against *Haemophilus influenzae* and against penicillinase and nonpenicillinase producing *Staphylococcus* including methicillin-resistant strains. Some laboratory examinations were made with netilmicin. The drug was applied clinically to several otorhinolaryngological infections and good results were obtained as follows.

- 1) A peak of the MIC of netilmicin was 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against 20 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from lesions and a peak of MIC was 1.56 $\mu\text{g/ml}$ against 30 strains *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the sites of infections.
- 2) Observing by biophotometer, the growth of *Staphylococcus aureus* 209P was inhibited well by the serum (diluted 10 fold) 0.5, 1, 2 and 4 hours after 75 mg of netilmicin were injected intramuscularly.
- 3) The peak of serum level was obtained 1/2 hour after intramuscular injection of 75 mg and 150 mg and the peak of serum concentrations were 5.5 $\mu\text{g/ml}$, 7.9 $\mu\text{g/ml}$ respectively.
- 4) Netilmicin was administered by intramuscular injection for 12 Otorhinolaryngological cases with various infections. The clinical results were excellent in 6 cases (50%) and good in 6 cases (50%). The effectiveness was 100%.
- 5) Auditory disorders and other side-effects with administration of netilmicin were not encountered in any cases where netilmicin was administered.