

耳鼻咽喉科領域における Netilmicin の 基礎的ならびに臨床的検討

本 堂 潤・馬場 駿吉・和田 健二・波多野 努・村井 兼孝
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

丸 尾 猛

愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

(1) 教室保存の患者病巣分離株64株と標準株2株について最小発育阻止濃度（以下 MIC と略）を測定した。*S. aureus* 22株は全例 1.56 $\mu\text{g/ml}$ までで発育が阻止され、*S. aureus* FDA 209 P の MIC は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ で、Gentamicin（以下 GM と略）と似た成績であった。*P. mirabilis* 10株では peak は 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。*P. aeruginosa* 12株では peak は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、GM と交叉耐性を示す株が1株みられた。標準菌株 *P. aeruginosa* NCTC 10490 の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(2) Netilmicin 75 mg を筋注して30分後に摘出した2例の扁桃への移行濃度は 0.9 $\mu\text{g/g}$ と 0.4 $\mu\text{g/g}$ であり、対応する血清中濃度はそれぞれ 7.4 $\mu\text{g/ml}$, 2.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(3) 臨床治験は7例に実施した。扁桃周囲膿瘍2例、急性耳下腺炎2例、歯周膜炎2例と慢性穿孔性中耳炎急性増悪1例であった。臨床成績は著効4例、有効1例、やや有効1例、無効1例であり著効・有効合わせた有効率は83%であった。

(4) 臨床使用した7例には、臨床検査成績、聴力検査をはじめ、視診上、問診上、副作用と思われるものは全く認めなかった。

1. はじめに

米國シュering社で開発された Netilmicin は、Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化して得られる半合成の新しいアミノ配糖体系抗生物質であり、単一な成分よりなる。

本剤の急性、亜急性および慢性毒性試験では、腎毒性、聴器毒性に関する安全性の高いことが確認されており¹⁾。また抗菌力にあってはグラム陽性、グラム陰性菌に対して、GM, AMK に匹敵する優れた成績が得られている。

我々は今回この Netilmicin の提供を受け、耳鼻咽喉科領域での検討を行う機会を得たのでその結果を報告する。

2. 基礎的検討

1) 抗菌力

i) 検査菌株

教室保存の患者病巣分離株64株と標準株2株について化学療法学会標準法に従ってその MIC を測定した。測定に供した菌は *S. aureus* 22株、*S. epidermidis* 6株、*P. mirabilis* 10株、同定の完了していない *Proteus* 8株と *P. aeruginosa* 12株、*E. coli* 3株、*Klebsiella* 3株に標準株2株である。

ii) 方法

定法に従い上記の菌をトリプトソイブイオン（栄研）で 37℃ で一夜培養したあと、Netilmicin の希釈系列を含有するハートインフュージョン寒天培地（栄研）にマイクロプランター（佐久間製）を使用して接種した。接種菌量は原菌液接種とし、対照薬に GM を選んで、18時間培養後に判定した。

iii) 成績

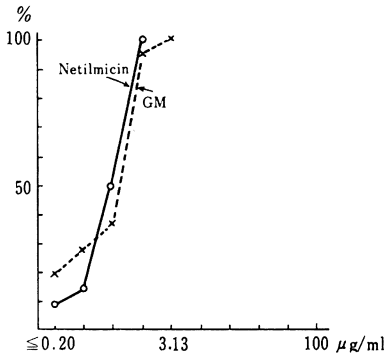
S. aureus 22株は全株 1.56 $\mu\text{g/ml}$ までで発育が阻止された。標準菌株の *S. aureus* FDA 209 P の MIC は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ であり GM と近い成績であった（Fig. 1）。

S. epidermidis 6株についても全株 1.56 $\mu\text{g/ml}$ までで発育が阻止され、GM とほぼ同じ成績であった（Fig. 2）。

P. mirabilis 10株ではその MIC の peak は 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に見られ、これまた GM とほぼ同じ pattern を呈した（Fig. 3）。

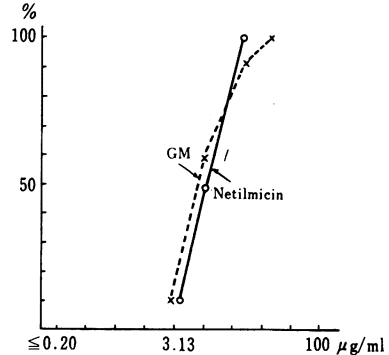
同定の完了していない *Proteus* 群の中には 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示すものが認められたが、このものは

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (22 st.) to Netilmicin



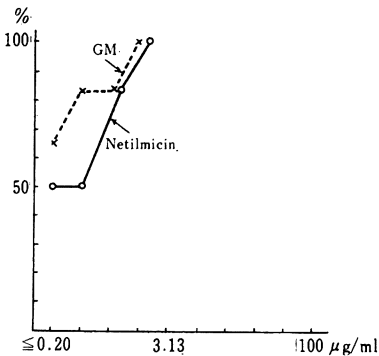
Drug	M I C (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL	2	1	8	11							
G M	4	2	2	13	1						

Fig. 3 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* (10 st.) to Netilmicin



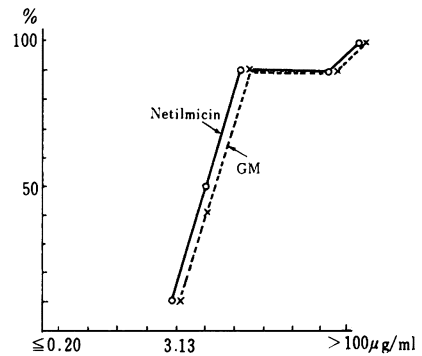
Drug	M I C (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL					1	4	5				
G M					1	5	3	1			

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. epidermidis* (6st.) to Netilmicin



Drug	M I C (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL	3		2	1							
G M	4	1	1								

Fig. 4 Sensitivity distribution of *Proteus* sp. (8 st.) to Netilmicin



Drug	M I C (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
NTL					1	3	3				1
G M					1	2	4				1

GM に対しても >100 μg/ml の耐性を示した (Fig. 4)。

P. aeruginosa 12株では peak は 6.25~12.5 μg/ml であり, GM と >100 μg/ml の交叉耐性を示す株が1株みられた。標準菌株である *P. aeruginosa* NCTC 10490 に対する MIC は 12.5 μg/ml であった (Fig. 5)。

E. coli 3株に対する MIC はそれぞれ 0.78 μg/ml, 3.13 μg/ml, 6.25 μg/ml であり, *Klebsiella* 3株では ≤0.2 μg/ml が1株, 0.78 μg/ml が2株であ

った。

2) 扁桃組織移行

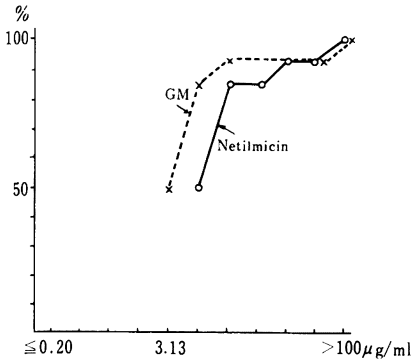
i) 測定材料

習慣性扁桃炎患者で扁桃摘出術の適応の2例につき, 扁桃摘30分前に Netilmicin 75 mg を筋注にて投与し, 扁桃移行濃度ならびに同時に採取して得られた血清中濃度を当教室で実施している Micro-pore 法²⁾ によって測定した。

ii) 方法

a) 検体の採取

Fig. 5 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (12 st.) to Netilmicin



Drug	M I C (µg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
N TL						6	4		1		1
G M					6	4	1				1

血清については型のごとく採血し、血清に分離した。

扁桃については、摘出された扁桃を1g秤量してメスにて細片とし、これに pH 8.0, 0.1 M 磷酸緩衝液を1 ml 加えて超音波組織破砕機(久保田製)にてガラスビーズとともに約20分間破砕し、これを冷却遠沈機(久保田製)にて4°C, 10,000 RPM, 20分間遠沈し、上清をとって検体とした。

b) 試験菌ならびにその調整

検定菌には *B. subtilis* ATCC 6633 の芽胞を使用し、最終菌量が1平板あたり約 10⁷ cell/ml となるように調整した。

c) 標準液の調整

Netilmicin の標準品を pH 8.0, 0.1 M 磷酸緩衝液に溶解して1,000 µg/ml (力価)の標準液を作り、これより100~0.1 µg/ml の2倍希釈系列を作成した。

d) 寒天平板の作成と測定

Mycin assay agar (Difco) を処方通りに作成、約55°C に冷却して検定菌を加えプラスチックディスコシャーレに21 ml 入れて固まらせて、これに内容積が0.05 ml となるような小孔を穿ち、この小孔中に検体ならびに標準希釈液を入れて37°C で18~20時間培養後得られた阻止円径をノギスを用いて測定した。

iii) 成績(扁桃移行濃度)

Netilmicin 75 mg 筋注後30分で摘出した扁桃内への移行はKK例(30 kg): 0.9 µg/g, MK例(50 kg): 0.4 µg/g であり、対応する血清中濃度はそれぞれ7.4 µg/ml, 2.4 µg/ml であった (Table 1)。

Table 1 Concentration of Netilmicin in tonsils and plasma, 75 mg of injection (i. m.) after 30 min.

Case	Bodyweight (kg)	dose (mg)	Concentration of	
			tonsil (µg/g)	plasma (µg/ml)
K. K.	30	75	0.9	7.4
M. K.	50	75	0.4	2.4

3. 臨床成績

臨床例は7例であった (Table 2)。

Table 2 Netilmicin clinical

	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Isolates	Dosage (mg)	
1	K. Y.	24	M	56	R-Peritonsillar abscess	Group A- <i>S. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i> , α - <i>Streptococcus</i>	100×2
2	H. F.	9	F	28	L-Peritonsillar abscess	Group A- <i>S. haemolyticus</i>	75×2
3	E. N.	20	M	59	bs. acute parotitis		75×2
4	M. N.	18	F	49.5	bs. acute parotitis		100×2
5	K. T.	42	M	62	7] periodontitis		75×2
6	M. O.	37	F	51	└6 periodontitis		75×1
7	Y. H.	23	M	56	acute exacerbation of L-chronic otitis media	<i>S. epidermidis</i>	75×1

疾患別では扁桃周囲膿瘍2例、急性耳下腺炎2例、歯周炎2例、慢性穿孔性中耳炎急性増悪1例で、その臨床効果は著効3例、有効2例、やや有効1例、無効1例であった。

入院・外来の別では、入院加療したもの3例で、外来通院にて加療したもの4例であった。

投与方法は75 mg または 100 mg を1日2回筋注にて投与することを原則としたが、外来通院の例では患者の都合により、やむなく1日1回の筋注としたものもあった。以下に症例毎の治療成績の概要を述べる。

〔症例1〕 K. Y. 24才 男

診断名：右扁桃周囲膿瘍

症状ならびに経過：5日前より39℃の発熱を伴う咽頭痛ならびに嚥下痛ありて来院。右扁桃周囲は強度に腫脹し、発赤も顕著で、扁桃表面は偽膜で被われていた。直ちに入院せしめて Netilmicin 100 mg を1日2回（朝・夕）計 200 mg を筋注にて投与し、3日目に平熱に解熱した。同時に腫脹も著しく軽減したので著効と判定した。なお白苔からの菌検索ではA群 *S. hemolyticus*(+) *Neisseria*(+) α -*streptococcus* が認められた。

〔症例2〕 H. F. 9才11ヶ月 女

診断名：左扁桃周囲膿瘍

症状ならびに経過：約1週間前より咽頭痛、嚥下痛、嚥下困難、発熱あり近医耳鼻科医に受診するも緩解の兆しなく、当科受診。

初診時、左扁桃周囲は著しく腫脹し、発赤強度であり、同部の穿刺により膿汁を証明したので直ちに切開、

排膿を図った。入院加療が適当と考えられたが病床満床のため外来にて加療することとし、Netilmicin 75 mg を1日2回筋注することとした。投与前の血液検査では白血球数は25,200を数えた。

5日間連続して1日2回75 mg ずつの筋注を繰り返したが、扁桃周囲の腫脹は軽減せず、切開部位からの膿汁の排泄の量も減少傾向を示さず無効と判定した。菌検査の結果、本剤の抗菌範囲外であるA群 *S. hemolyticus* によるものと判明した。この例は他剤にきりかえて治療したが、経過は遷延した。

〔症例3〕 E. N. 20才 男

診断名：両急性耳下腺炎

症状ならびに経過：4日前より両耳下腺部の腫脹を来すため当院受診。直ちに入院せしめて加療することとし、Netilmicin 75 mg 1日2回（朝・夕）計 150 mg を筋注にて投与し、経過を観察した。筋注実施4日後には耳下腺部の腫脹は殆んど消退したので著効とした。筋注実施前後の聴力像には異常は認められなかった。

〔症例4〕 M. N. 18才 女

診断名：両急性化膿性耳下腺炎

症状ならびに経過：2日前よりの両耳下腺部の腫脹、疼痛と39.4℃に及ぶ発熱を主訴に来院。直ちに入院せしめ、Netilmicin 150 mg 1日2回の筋注を開始した。

筋注4日目で両耳下腺部の腫脹は軽減し、平熱に復したので有効と判定した。筋注実施前後の聴力検査では異常は認められなかった。

〔症例5〕 K. T. 42才 男

診断名：7歯周炎

症状ならびに経過：約1週間前よりの右頬部の腫脹と7歯肉部の発赤、疼痛を訴えて来院。外来にて Netilmicin 75 mg を1日2回朝・夕計 150 mg を筋注した。2日間投与して、3日目には症状が消退したので著効と判定した。

〔症例6〕 M. O. 37才 女

診断名：L6歯周炎

症状ならびに経過：3～4日前から左頬部痛とL6歯肉部の腫脹ありて来院したので、外来にて Netilmicin 75 mg を1日1回3日間筋注した。疼痛は持続したが腫脹はやや軽減したのでやや有効とした。

〔症例7〕 Y. H. 23才 男

診断名：左慢性穿孔性中耳炎急性増悪症

症状ならびに経過：数日前より左耳漏を認めたため来院。外来治療にて75 mg を1日1回筋注して経過を観察した。

初診時の菌検では *S. epidermidis* が検出された。75

studies

Total doses (mg)	Response	Side effect	Remarks
1,500	excellent	—	
675	poor	—	
675	excellent	—	audiometry performed no hearing loss
1,500	good	—	audiometry performed no hearing loss
300	excellent	—	
225	fair	—	
375	excellent	—	audiometry performed no hearing loss

mg 筋注5日目には耳漏は著しく減少したので著効とした。注射実施前後の聴力像には異常は認められなかった。

4. 副作用

総投与量の幅は225 mg から1,500 mg までで、血液検査、生化学検査を実施し得た症例ではいずれも異常を認めなかった。

聴力検査は症例2, 3, 5の3例に実施し、いずれも薬剤使用の前後で聴力像の異常を認めなかった。

5. 考案

Netilmicin はGM, SISO, TOB, AMK などと同様強い抗菌力を有する新アミノ配糖体系抗生物質で耐性菌に対する特徴ではAAC(3), AAD(2')などに有効であるとされている。

われわれも前述のように当科領域病巣分離菌に対する本剤およびGMのMICを測定したが、その結果からはとくにGM耐性菌に対する有効性を見出すことは出来なかった。しかし、第26回日本化学療法学会東日本支部総会(1979年11月1日東京都)における新薬シンポジウム¹⁾ではGM耐性 *Serratia marcescens* や *Proteus*, *E. coli* などに本剤感受性の株が多く報告されており、今後、かような面での活用が期待されるわけである。

当科領域に使用する場合にはその局所組織への移行性

が問題となるが、扁桃組織内移行では75 mg 1回筋注30分後で0.4~0.9 $\mu\text{g/g}$ の成績が得られており、投与量からみてもとくに移行度が低いとは言えない。

臨床検討では、7例に使用した成績を述べたが、著効4例、有効1例、やや有効1例、無効1例で、優れた臨床効果が得られたとの印象がつよいが、また症例数も少なく、今後さらに症例を追加した上で、あらためて十分な臨床評価をしたいと考える次第である。

本剤は腎毒性、耳毒性が従来のアミノ配糖体系抗生物質に比し低いとされており、今回投与前後に聴力検査をなし得たわれわれの症例においても何ら問題はなく、他にもとくに副作用と思われるものはみられなかった。とくにアミノ配糖体系抗生物質の耳毒性は本系統の薬剤を用いる場合、最も注意を要するところであるが、本剤の耳毒性が低いという特徴は大いに歓迎されるべきものがある。とくに中耳への局所応用に当たっても、この点好ましい薬剤ということが出来るように思う。

文 献

- 1) 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
- 2) 和田健二: 抗生物質の組織移行濃度測定法に関する基礎的研究——とくに耳鼻咽喉科領域の微量検体における検討—— 名市大医誌29: 491~511, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON NETILMICIN IN
OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL FIELD

JUN HONDOH, SHUNKICHI BABA, KENJI WADA
TSUTOMU HATANO and KANETAKA MURAI

Department of Oto-Rhino-Laryngology, Nagoya City University Medical School
(Director: Prof, SHUNKICHI BABA)

TAKESHI MARUO

Department of Oto-Rhino-Laryngology, Shohwa Hospital

From the laboratory and clinical studies on netilmicin, the following results were obtained.

1) Activity of netilmicin was determined by the two fold plate dilution method on 64 strains isolated from pathological materials in our clinic, at a concentration of 1.56 $\mu\text{g/ml}$ all of *Staphylococcus aureus* (22 strains) were inhibited its growth.

Against *Proteus mirabilis* (10 strains), the peak of MIC was 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$.

The MIC value against *Pseudomonas aeruginosa* (12 strains) were 6.25 $\mu\text{g/ml}$, as same as GM.

2) 0.4~0.9 $\mu\text{g/g}$ of netilmicin were detected in tonsils 30 minutes after intramuscular injection of 75 mg of this drug.

3) Seven patients with bacterial infection have been treated with intramuscular netilmicin injection.

Infection included peritonsillar abscess (2), acute parotitis (2), periodontitis (2) and acute exacerbation of chronic otitis media (1).

Clinical response were excellent (4), good (1), fair (1) and poor (1). Undesirable adverse reaction was not observed and no abnormal laboratory finding and audiometric response occurred.