

Netilmicin の眼科的応用に関する基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子・小川 武・永井重夫
新潟大学医学部眼科教室

新しいアミノ配糖体抗生剤、Netilmicin の眼科臨床応用のために、基礎的、臨床的検討を行った。本剤の抗菌力は、グラム陽性、陰性菌に広い抗菌作用を示し、とくに *P. aeruginosa* には GM と同等の抗菌力をあらわした。臨床分離の *P. aeruginosa* 20株は 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示して、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に10株、50%が占めていた。*S. aureus* 20株は $\leq 0.19\sim 1.56$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、 ≤ 0.19 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山がみられた。家兎に 20 mg/kg 1回筋注して、前房水内に注射1時間後 2.6 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が移行してみられ、以後は漸減して6時間後も測定可能であった。房血比は1時間値で18.44%である。1時間における外眼部、眼球内部組織ともに良好な移行濃度がみとめられた。臨床的に、急性霰粒腫、外麦粒腫、角膜潰瘍および化膿性虹彩毛様体炎の各症例計10例に、本剤を1回 75 mg 乃至 100 mg, 1日1~2回筋注して、著効1, 有効7, やや有効1, 無効1の結果がえられた。副作用として10例中とくにみとむべきものはなく、投与前後の血液、肝腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

はじめに

Netilmicin は、米国シェリング社で研究開発された新しい半合成アミノ配糖体系抗生剤で、SISO の 1-N-ethyl 誘導体である¹⁾。抗菌作用は GM に類似するが、多くのアミノ配糖体系薬剤に耐性のグラム陰性桿菌にも抗菌性を示し、腎、聴器毒性は GM より低いという特性を有している²⁾³⁾。

本剤の眼感染症に対する臨床応用のために行った、基礎的、臨床的検討成績につき以下に報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル：教室保存菌株に対する最小発育阻止濃度を、化療標準法により測定した。接種菌量は、Broth に一夜培養の原液を用いた。
2. 臨床分離菌株に対する感受性：眼感染症患者由来の *P. aeruginosa* 20株および *S. aureus* 20株に対する感受性を、前記同様により検査した。同時に他のアミノ配糖体系薬剤についても測定した。
3. 眼内移行：白色成熟家兎(体重 2.0~3.0 kg)を用いて、本剤の眼内移行につき検討した。
20 mg/kg 1回筋注して経時的に前房水を採取して、前房水内移行濃度を測定した。また前房水内濃度の peak 時に眼球摘出して、眼組織内濃度を測定した。濃度測定には *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として、日抗基 *B. subtilis* ATCC 6633 用培地 (pH 8.0) を用い、二層カップ法により、Standard curve および検体の希釈には、0.1 M phosphate buffer (pH 8.6) を用

いた。本法の Standard curve では、0.05 $\mu\text{g/ml}$ で 10~12 mm の阻止円がえられた。

4. 臨床治験：症例は、急性霰粒腫、外麦粒腫各2例、角膜潰瘍4例および化膿性虹彩毛様体炎2例の計10例である。これらに対して、1回 75 mg または 100 mg を1日1~2回筋注して臨床効果を検討した。角膜疾患は、本剤の0.5%水溶液を調製して点眼せしめた。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すごとくである。

Koch-Weeks 菌 0.78 $\mu\text{g/ml}$, Morax-Axenfeld 菌 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$, *S. pneumoniae* 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *C. diphtheriae* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *N. gonorrhoeae* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *S. hemolyticus* 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$, *S. viridans* 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* 0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。*S. aureus* 209 P は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

これは、並記の GM⁴⁾、AMK⁵⁾ と類似の抗菌スペクトルであるが、*P. aeruginosa* に対しては、AMK より多少すぐれて GM に同等の抗菌力をあらわしている。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

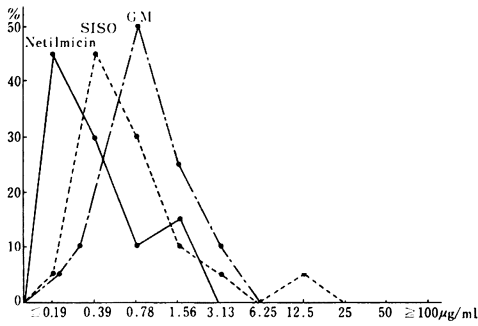
1) *S. aureus* 感受性： $\leq 0.19\sim 1.56$ $\mu\text{g/ml}$ に分布して、 ≤ 0.19 $\mu\text{g/ml}$ に9株、45%が占めている。同時に検査した GM, SISO の感受性に比べて、本剤はもっ

Table 1 Antimicrobial spectrum

μg/ml

Organism	No. of strains	Netilmicin	GM	AMK
Koch-Weeks bacillus	4	0.78	0.39~6.25	12.5~50
Morax-Axenfeld diplobacillus	7	0.39~1.56	0.19~0.39	0.39~0.78
<i>S. pneumoniae</i>	8	0.78~6.25	1.56~6.25	12.5~50
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.39	0.39	0.78
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.39	0.39	0.78
<i>S. hemolyticus</i>	2	0.78~3.13	3.13	3.13
<i>S. viridans</i>	2	0.39~12.5	0.39~12.5	3.13~50
<i>S. aureus</i>	4	0.19~0.39	0.19~3.13	0.19~6.25
<i>P. aeruginosa</i>	2	1.56~3.13	3.13	6.25
<i>S. aureus</i> 209p	1	0.39	0.39	0.39

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* 20 strains



Drugs	μg/ml	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
Netilmicin		9	6	2	3			
S I S O		1	9	6	2	1		1
G M		1	2	10	5	2		

ともすぐれた感受性分布を示すことが分かる (Fig. 1)。

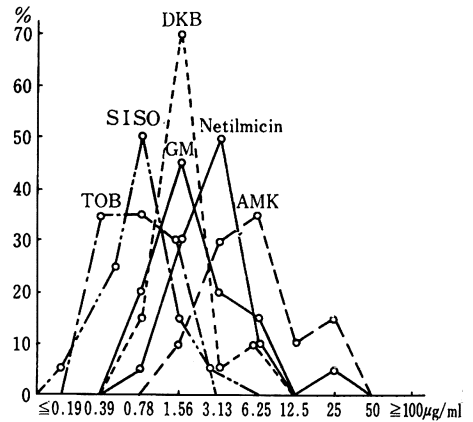
2) *P. aeruginosa* 感受性: Fig. 2 に示すごとくである。0.78~6.25 μg/ml に分布して、3.13 μg/ml に分布の山があり、10株、50%が占めている。従来のアミノ配糖体系抗生剤と比較するに、本剤は AMK よりは高感受性側にあり、GM, DKB よりはやや低感受性側に分布することが知られた。

3. 眼内移行

1) 前房水内移行 (Fig. 3)

筋注後、前房水内には 1/2 時間に 0.7 μg/ml の移行がみとめられ、1時間に peak 値 2.6 μg/ml に達して、以後は漸減して2時間 1.3 μg/ml、4時間 0.8 μg/ml、

Fig. 2 Sensitivity of *P. aeruginosa* 20 strains



Drug	μg/ml	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
Netilmicin				1	6	10	2		1
G M				4	9	4	3		
D K B				3	14	1	2		
A M K					2	6	7	2	3
T O B			7	7	6				
S I S O		1	5	10	3	1			

ml、6時間後も 0.5 μg/ml の移行を証明している。同時に測定した血中濃度は、1/2 時間後 21.9 μg/ml の peak 値を示して以後急速に減少して、6時間後は 1.1 μg/ml であった。房血比をみるに、前房水濃度の peak 時、1時間値で18.44%であった。

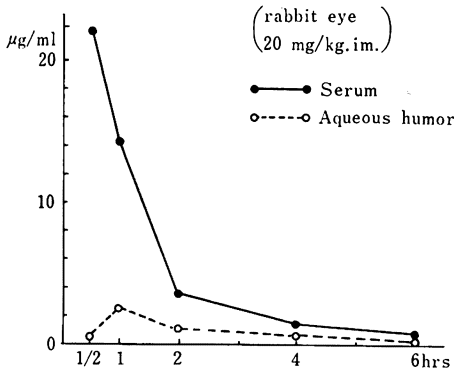
2) 眼組織内濃度

注射1時間後における眼組織内濃度は Fig. 4 に示す

ごとくである。

外眼部組織では強膜にもっとも高濃度で 5.73 $\mu\text{g/g}$

Fig. 3 Aqueous humor and serum level of Netilmicin



Tissue	Hour	1/2	1	2	4	6
Aqueous humor		0.7	2.6	1.3	0.8	0.5
Serum		21.9	14.1	3.9	1.7	1.1
A./S.ratio(%)		3.19	18.44	33.3	47.1	45.5

を示し、次いで眼瞼 4.92 $\mu\text{g/g}$ 、球結膜 3.41 $\mu\text{g/g}$ 、外眼筋 2.73 $\mu\text{g/g}$ 、角膜 1.53 $\mu\text{g/g}$ の順であった。眼内部組織では、前房水 2.2 $\mu\text{g/ml}$ を最高に虹彩毛様体 1.90 $\mu\text{g/g}$ 、網脈絡膜 1.04 $\mu\text{g/g}$ 、硝子体 0.98 $\mu\text{g/ml}$ であった。水晶体、視神経には移行をみとめなかった。

4. 臨床成績

成績は Table 2 に示すごとくである。症例 1, 2 は *S. aureus*, *S. epidermidis* を検出した急性霰粒腫である。眼瞼結膜の限局性充血と眼痛をつよく訴えた。本剤 75 mg を 1 日 1 回筋注するに、3, 4 日注射で疼痛は軽減し、瞼結膜の急性炎症々状は 7~10 日までに消褪して有効に作用した。

Fig. 4 Ocular tissue concentration of Netilmicin

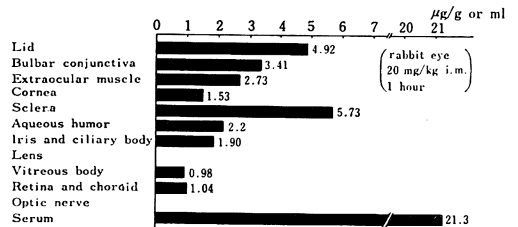


Table 2 Clinical Results of Netilmicin

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (mg)	Effect	Side effect
1	21 ♂	Acute chalazion	O S	<i>S. epidermidis</i>	75 × 1	3	225	+	—
2	15 ♀	Acute chalazion	O S	<i>S. aureus</i>	75 × 1	4	300	+	—
3	30 ♂	External hordeolum	O S	<i>S. epidermidis</i>	75 × 1	4	300	+	—
4	20 ♀	External hordeolum	O S	<i>S. aureus</i>	100 × 1	3	300	+	—
5	70 ♂	Corneal ulcer	O D	<i>S. epidermidis</i>	75 × 2	5	750	+	—
6	74 ♀	Corneal ulcer	O D	GNR <i>S. epidermidis</i>	100 × 1	5	500	+	—
7	73 ♂	Corneal ulcer	O D	GNR	75 × 2	5	750	±	—
8	52 ♂	Corneal ulcer	O D	Fungi <i>S. epidermidis</i>	100 × 1	3	300	—	—
9	28 ♀	Iridocyclitis purulenta	O D	GNR <i>S. epidermidis</i>	100 × 2	7	1,400	+	—
10	54 ♀	Iridocyclitis purulenta	O D	<i>Klebsiella</i>	100 × 2	7	1,400	+	—

GNR: Gram negative rods

外麦粒腫の2例は *S. aureus*, *S. epidermidis* によるもので、本剤 75 mg, 100 mg 1日1回注射により、症例4は3日以内に著明な症状改善がみられて著効を示した。他の1例は4日間の注射で7日までに眼瞼の発赤、腫脹は消失している。

角膜潰瘍は4例である。潰瘍部および結膜嚢内分泌物より *S. epidermidis*, グラム陰性桿菌, Fungi をそれぞれ検出した。1% Atropine 点眼に本剤0.5%水溶液を1日4~6回点眼して、本剤を75 mg 1日2回, 100 mg 1日1回筋注するに、*S. epidermidis*, グラム陰性桿菌の症例は5日間に500~750 mg 投与して、約2週後までに潰瘍の消失と菌陰性化をみて有効であった。症例7のグラム陰性桿菌症例では角膜潰瘍にやや縮小がみられたが完全消失にはいたらず、のちMINO投与に代えている。症例8のFungi例では無効で、抗真菌剤の投与で治療された。

化膿性虹彩毛様体炎は、結膜嚢内培養でグラム陰性桿菌, *S. epidermidis* の混合と *Klebsiella* が単独に検出された。眼痛と視力低下を訴え、毛様充血がつよく前房濁濁をみとめる。症例9は眼内鉄片異物外傷により発症したもので、眼内鉄片除去を行って本剤を1回100 mg 1日2回筋注して、炎症々は徐々に改善されて約2週までに消炎して視力の増進がみられた。症例10は誘因不明で、結膜嚢内より *Klebsiella* を証明した。本剤を1日200 mg 2回分割筋注により、第7病日までに症状は

軽減し約2週後治癒している。ともに有効に作用したものである。

副作用としては10例中とくにみとむべきものはなく、投与前後における血液 (RBC, Ht, Hb, WBC, Platelet, Eosinophile), 肝 (GOT, GPT, Al-P), 腎 (BUN, S-Cr.) 機能検査で異常値を示した症例はなかった (Table 3)。なお、症例10には本剤の投与前後に聴力検査を施行したが、異常をみとめなかった。

Ⅲ. 考 按

Netilmicin の眼科的応用のために行った基礎的、臨床的検討成績を、他のアミノ配糖体系薬剤と比較してみたい。

まず、抗菌スペクトルについてみるに、本剤はGM⁴⁾ AMK⁵⁾ に類似しており、*P. aeruginosa* にはGMと同等の抗菌力を示すものであった。臨床分離菌株にあっては、*P. aeruginosa* はAMKより高感受性でGM, DKBより一段階低感受性側にあった。*S. aureus* ではGM, SISOよりすぐれた感受性を示した。

これらの成績は、Brownら⁶⁾の報告で、*P. aeruginosa* の感受性はTOB> GM≒SISO> 本剤の順であり、*S. aureus* では本剤>GM> SISO≒TOBの順であったとする成績に類似するものであった。

眼内移行についてみるに、20 mg/kg 1回筋注により前房水内へは1/2時間より6時間にいたるまで移行が

Table 3 Laboratory findings

Case	7		9		10	
	B	A	B	A	B	A
RBC ($\times 10^4$)	526	468	511	516	456	440
Hb (g/dl)	16.1	15.4	16.2	18.1	12.6	13.1
Ht (%)	43.2	38.4	42.6	43.6	40.1	36.2
Platelet ($\times 10^4$)			20.6	20.4	18.6	16.7
WBC	8,600	6,300	8,600	6,800	9,900	8,600
Stab	2		3		9	
Seg	73		57		49	
(%) Lym	20		33		37	
Mon	4		3		2	
Eos	1		3		2	
Bas			1		1	
S-GOT	14	10	18	16	16	14
S-GPT	8	6	8	5	6	5
Al-Pase	7.4	6.2	3.2	3.6	4.6	3.6
BUN (mg/dl)	9	10	14	12	14	13
ESR (lh)	26	13	36	18	36	18

証明されて、peak は1時間後にあって 2.6 $\mu\text{g/ml}$ を示したもので、この際の房血比は18.44%であった。

本剤の眼内移行に関する報告はまだみられないようである。

これを、先に私共が報告したアミノ配糖体系諸剤の前房水内濃度の、peak 時における房血比と比較してみた。GM (4mg/kg, i. m.)⁴⁾ では24.4%, AMK (20 mg/kg, i. m.)⁵⁾ で24.05%であり、DKB (20 mg/kg, i. m.)⁷⁾ では15.7%, TOB (20 mg/kg, i. m.)⁸⁾ 10.6%, SISO (20 mg/kg, i. m.)⁹⁾ 13.14%であるから、本剤の前房内移行は GM, AMK とその他の薬剤群の中間に位置するものであった。

眼組織内濃度については、上記の薬剤における成績に類似するものである。

以上の基礎的検討から、本剤は従来のアミノ配糖体系薬剤に類似した抗菌作用と眼内移行をあらわすことが知られたもので、緑膿菌を含むグラム陽性、陰性菌による眼感染症に臨床応用して効果を期待できることが予想されたものである。

臨床的には、1回 75 mg または 100 mg を1日1~2回筋注して、*S. aureus*, *S. epidermidis* のグラム陽性球菌および *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌による外眼部、眼内部感染症に有効に作用している。尚今回は *P. aeruginosa* 症例はなかったが、私共がこれまでこの種の抗生剤について臨床経験したところによれば、本剤も十分に臨床効果を期待しうるものと考ええる。

副作用としては、今回10例中とくにみとむべきものはなく、血液所見、肝腎機能検査、聴力検査に異常を示したものはなかった。

本剤の眼感染症における臨床報告はまだみられないようである。私共の今回行った臨床検討からみて、本剤は眼感染症に対してきわめて有用なアミノ配糖体系剤であると考えられた。

文 献

- 1) WRIGHT, J. J.: Synthesis of 1-N-ethyl-sisomicin: a broad-spectrum semi-synthetic aminoglycoside antibiotic. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 6: 206~208, 1975
- 2) RAHAL, J. J.; M. S. SIMBERKOFF, K. KAGAN & N. H. MOLDOVER: Bactericidal efficacy of Sch 20569 and amikacin against gentamicin-sensitive and-resistant organisms. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 595~599, 1976
- 3) LUFT, E. C.; M. H. YUM & S. A. KLEIT: comparative nephrotoxicities of netilmicin and gentamicin in rats. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 10: 845~849, 1976
- 4) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋篁子: Gentamicin の基礎と臨床, 眼科領域における応用. *Chemotherapy*, 15: 437~445, 1967
- 5) 大石正夫, 中枝武豊, 西塚憲次, 本山まり子: 眼科領域における Amikacin (BBK-8) の基礎的, 臨床的検討. *Jap. J. Antibiotics*, 27: 238~243, 1974
- 6) BROWN, K. N.; J. BENEDICTSON and S. SWANBY.: *In vitro* comparison of Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin and Netilmicin, *Antimicrob. Agents & Chemother.*, 10: 768~769, 1976
- 7) 大石正夫, 今井正雄, 高橋篁子, 中枝武豊: 眼科領域における 3', 4'-Dideoxykanamycin B の基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy*, 22: 1012~1018, 1974
- 8) 大石正夫, 中枝武豊, 滝沢元, 西塚憲次, 本山まり子, 小川武: 眼科領域における Tobramycin の基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy*, 23: 1432~1439, 1975
- 9) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川武: 眼科領域における Sisomicin の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy*, 26 S-3: 326~332, 1978

EXPERIMENTAL STUDIES AND CLINICAL TRIALS WITH NETILMICIN IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OOISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA

TAKESHI OGAWA and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

The results of experimental studies and clinical trials with netilmicin in ocular infections are reported.

1. Minimum inhibitory concentration of netilmicin was 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for Koch-Weeks bacillus, 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ for Morax-Axenfeld diplobacillus, 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ for *S. pneumoniae*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *C. diphtheriae*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *N. gonorrhoeae*, 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *S. hemolyticus*, 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ for *S. viridans*, 0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus* and 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*.

2. The distribution of the sensitivity for 20 strains of *P. aeruginosa* was in the range of 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ and the maximum sensitivity was at 3.13 $\mu\text{g/ml}$ in 10 strains (50.0%). Twenty strains of *S. aureus* were sensitive at ≤ 0.19 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ and the maximum at ≤ 0.19 $\mu\text{g/ml}$ in 9 strains (45.0%).

3. Ocular penetration was examined in the rabbit eye. By intramuscular injection of 20 mg/kg, the peak of aqueous level attained after 1 hour, 2.6 $\mu\text{g/ml}$, and the ratio of aqueous level to blood level was 18.44%. The ocular tissue concentration at 1 hour after intramuscular injection showed relatively high levels in both outer and inner parts of the eye.

4. Clinical results: The intramuscular injection of netilmicin 75 mg~100 mg once or twice a day was effective in acute chalazion caused by *S. aureus* and *S. epidermidis*, external hordeolum by *S. epidermidis*, *S. aureus*, corneal ulcer by gram negative rods, *S. epidermidis* and indocyclitis purulenta by *Klebsiella*, gram negative rods, *S. epidermidis*.

5. Side effect: No allergic reactions were noticed and no abnormal findings in blood, hepatic and renal tests were observed.