

Netilmicin の主として呼吸器感染症に対する臨床的治験

長 浜 文 雄

国立札幌病院呼吸器科

阿 部 政 次

市立函館病院呼吸器科

原 田 一 紀

市立旭川病院呼吸器科

平 賀 洋 明

札幌鉄道病院呼吸器科

鈴 木 克 男

札幌幌南病院内科

佐々木雄一

岩見沢労災病院内科

新しいアミノ糖抗生剤 Netilmicin を種々の呼吸器感染症24例ならびに尿路感染症1例、計25症例を対象にその臨床的効果ならびに有用性を検討した。

1) 対象患者25例は男15例、女10例、これらのうち60才以上12例(48%)、また何等かの基礎疾患または合併症を有するもの12例(48%)に認められ、やや難治性感染症と考えられた。

2) Netilmicin の使用は、1回 75~100 mg 1日2回筋注、4~14日間、使用総量 600~2,800 mg であった。

3) 分離菌は *Staphylococcus aureus* 6株、*Klebsiella* およびグラム陽性球菌それぞれ4株、*Haemophilus influenzae* およびグラム陰性桿菌それぞれ3株、*Enterobacter cloacae* および連鎖球菌それぞれ2株、その他 *Pseudomonas*、*Proteus*、グラム陽性双球菌、グラム陰性球菌、*Neisseria* それぞれ1株の29株、これらの Disc 法上の Gentamicin 感受性は検査された20株中19株に感受性(+)以上を認めた。

これらの菌の大部分は、本治療によって消失したが④不変または減少をみた菌株としてグラム陽性球菌および連鎖球菌1、グラム陰性桿菌2、*Pseudomonas* 1の計4例に認め、また⑤菌交代現象は *Klebsiella*→*S. viridans* の1例にみられた。

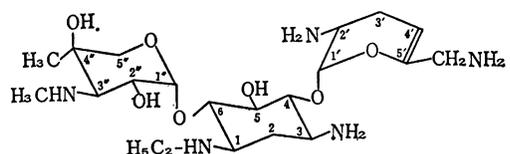
4) 臨床的効果は著効7例、有効13例で有効率80%であった。

5) 副作用として注射部位の疼痛のため10日間の使用中で中止したもの1例、肝機能検査上 Al-Phos. および γ -GTP の上昇例1、本剤使用中に一過性蛋白尿をみたもの1例であった。聴力障害例は1例もなかった。

6) 有用性については「極めて有用」14例、「有用」8例、有用率88%、「好ましくない」は1例(4%)のみであった。

I. 緒 言

Netilmicin は米国シリング社で開発された新しいアミノ糖系抗生剤で Sisomicin の1位のアミノ基を Ethyl 化して得られる半合成品で、単一成分からなり、その構造式は次の如くである。



本剤の抗菌スペクトラムはグラム陽性および陰性菌に対してともに Gentamicin, Amikacin などに較べて同等ないし優位の MIC を示し¹⁾、その吸収排泄および体内分布に関する基礎ならびに臨床的研究結果からみて、腎や聴力機能、その他臓器機能に対する悪影響はほとんど見られず、本剤感受性菌感染症に対する臨床効果が期待される^{2,3)}。

我々も種々の肺感染症24例、尿路感染症1例、計25例に本剤を使用し、その臨床効果を検討し、みるべき効果を得たので、ここに報告し、大方の御批判を仰ぎたい。

Ⅰ. 成 績

1) 対象患者 (Table 1)

急性肺炎および肺感染症15症例の重症度は重症1例、中等症11例、軽症3例、また病型で単純性10例、複雑性5例でこれらのうち基礎疾患を有するのは肺癌、高血圧症兼慢性気管支炎各1例および *Staphylococcus aureus* または *Klebsiella* を喀痰中に認めた肺結核各1例であった。慢性気管支炎6症例ではいずれも急性増悪例で、重症度は中等症4例、軽症2例でいずれも病型は単純性ではあったが、これらのうち5例には基礎疾患としてじん肺症、気管支喘息、高血圧症、陳旧性肺結核、肺気腫等が認められた。その他肺化膿症1例(急性、中等症、単純性)、気管支拡張症1例(急性増悪、中等症、複雑性)、膿胸1例(慢性、中等症、単純性)でこの膿胸例は神経因性尿閉症を合併していた。

以上呼吸器感染症例24例、他に多発性骨髄腫の化学療法による寛解中に合併した膀胱炎1例があり、合計25症例について検討した。その概要を Table 1 に示した。

2) 分離菌

急性肺炎、肺感染症および肺化膿症の計16例について喀痰細菌叢中起炎菌と考えられたものは *Enterobacter cloacae* 1株、*Klebsiella pneumoniae* 2株、*Haemophilus influenzae* 2株、*Staphylococcus aureus* 6株、グラム陽性球菌3株、グラム陰性球菌1株、グラム陰性桿菌2株、6例の慢性気管支炎症例では *Klebsiella pneumoniae* 1株、*Haemophilus influenzae* 1株、グラム陽性球菌3株、グラム陰性桿菌1株、気管支拡張症では *Pseudomonas* を、膿胸例では *Klebsiella* を認め、膀胱炎では尿中に *Enterobacter* を認めた。そしてこれら起炎菌と考えられた各菌株に対して検査された20株中19株に Disc 法による Gentamicin の感受性は(+)(+)(+)を示した (Table 1)。

3) Netilmicin の投与量

呼吸器感染症24症例では、1回100mg 1日2回筋注、5日間2例、7日間6例、8日間1例、10日間2例、12日間1例、14日間12例で、その臨床的効果の出現

具合によって投与期間が考慮された。膀胱炎には1回75mg 1日2回筋注4日間で症状の消失をみた。

4) 臨床的効果ならびに臨床検査所見の異常および副作用例の検討

自覚症を含む臨床症状、胸部 X-P 所見、細菌学的および臨床検査所見ならびに副作用の状況等により、本剤使用1週間以内に副作用なく明らかな改善をみたものを「著効」、ほぼ改善されたものを「有効」、臨床症状、細菌学的所見等の明らかな改善がみられないか、またはこれらがみられたとしても何等かの副作用や臨床検査上の所見に悪化のみられたものを「やや有効」とすると、25症例中「著効」7例、「有効」13例(有効率80%)、「やや有効」5例であった。

(1) 臨床検査所見の異常および副作用例の検討

i) No. 5 K. I. 51才 女: 急性肺炎

昭和54年4月20日頃より発熱、咳嗽、喀痰を伴った感冒感で某医を受診。胸部 X-P 上左上肺野に手掌大肺炎様陰影を指摘され、肺癌も疑われるとして紹介されて来院。空床のなきままで待機を願い、5月3日入院。

入院時検査所見: 感冒感は咳嗽、喀痰、鼻閉感としてなお訴えていたが、体温は平熱、胸部聴診上左肺背面上部に有響性「ラ」音少量、胸部 X-P 上左上肺野に肺炎様陰影を認め、白血球数9,600、軽度の左方移動 (Stab. 17%)、S-GOT 22、S-GPT 14、Al-phos. 12.6、 γ -GTP 53、CRP(±)、赤沈1時間値94、寒冷凝集反応128×、M-CF 抗体<40×、検尿上異常なく、喀痰培養上 *Haemophilus influenzae*(+)、Disc 法による Gentamicin 感受性(+)であった。

5月9日より Netilmicin 1回100mg、1日2回筋注開始、同月22日まで14日間使用し、咳嗽、喀痰は使用3日目より著減、胸部「ラ」音も9日目より完全消失。5月17日臨床検査上白血球6,200 (Stab. 2%)、S-GOT 62、S-GPT 61、Al-phos. 20.7、 γ -GTP 172 と異常値を来たしたが、赤沈1時間値51、胸部 X-P 上肺炎陰影著しく縮小、喀痰培養上 *Citrobacter* を認め(菌交代?)、Gentamicin 感受性(++)。同月24日、本剤使用中止後の上記各項目の成績は白血球数5,000 (Stab. 1%)、S-GOT 33、S-GPT 28 と正常化した。Al-phos. 15.9、 γ -GTP 148 となお異常値を示した。赤沈1時間値20と改善、寒冷凝集反応および M-CF 抗体値は5月17日および25日ともに本剤使用前値と不変、クームス反応も本剤使用前中後ともに直接、間接ともに陰性、検尿上異常所見なく、胸部 X-P 上の肺炎陰影完全消失、喀痰培養上 normal flora となり、臨床所見上「著効」と考えられた。しかし、肝機能低下を認めたため「やや有効」と判定した。聴力障害上にも異常は認めなかった。

Table 1 List of cases treated with Netilmicin

No.	Name	Age, Sex	Body Weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (mg)	duration (day)	Organisms	Sensitivity		Clinical effect	Side effect	Remarks
									G	M			
1	Y.M.	51 F	46.0	acute pneumonia	—	100×2	7	<i>E. cloacae</i>		good	—	acute	Mod. simple
2	S.M.	62 M	54.0	acute pneumonia	—	100×2	14	<i>Klebsiella</i>	##	good	—	acute	Mod. complicated
3	M.S.	26 F	50.5	acute pneumonia	—	100×2	7	<i>H. influenzae</i>		excellent	—	acute	Mild. simple
4	Y.O.	39 M	67.5	acute pneumonia	—	100×2	14	G(+) <i>coccus streptococcus</i> G(-) <i>coccus</i>		good	—	acute	Mod. complicated
5	K.I.	51 F	62.5	acute pneumonia	—	100×2	14	<i>H. influenzae</i>	++	fair	A1-phos ^r	acute	Mod. simple
6	R.S.	75 F	44.0	acute pneumonia	—	100×2	14	<i>S. aureus</i>	++	excellent	—	acute	Mod. simple
7	T.S.	71 M	64.0	obstructive pneumonia	lung cancer	100×2	10	G(-) bacillus	++	good	—	acute	Mod. simple
8	S.Y.	67 F		interstitial pneumonia	—	100×2	14	<i>Protus</i>	++	good	—	acute	Mod. simple
9	R.I.	50 M	51.0	acute suppurative pneumonia	—	100×2	14	<i>S. aureus</i>	##	excellent	—	acute	Sev. complicated
10	T.H.	63 F	52.0	broncho pneumonia	—	100×2	14	<i>S. pneumoniae</i>	++	excellent	—	acute	Mod. simple
11	I.N.	26 M	63.0	acute broncho pneumonia	—	100×2	5	<i>S. aureus</i> <i>α-streptococcus</i>	##	excellent	—	acute	Mild. simple
12	T.T.	36 M	64.0	acute broncho pneumonia	—	100×3	7	<i>S. aureus</i>		good	—	acute	Mild. simple
13	M.F.	59 M	47.0	broncho pneumonia	pulmonary tuberculosis	100×2	14	<i>Klebsiella</i>	++	fair	—	—	Mod. complicated
14	S.Y.	32 M	48.0	chronic bronchitis	asthma	100×2	14	G(-) bacillus	++	excellent	—	chronic	Mild. simple
15	H.M.	64 M	54.0	chronic bronchitis	hypertention	100×2	8	<i>Klebsiella</i>	+	good	—	acute aggravation	Mod. simple
16	K.K.	25 M	55.6	chronic bronchitis	tuberculosis inveterate	100×2	10	<i>H. influenzae</i>		fair	local path	acute	Mild. simple
17	M.Y.	62 M	57.0	chronic bronchitis	pulmonary emphysema pneumoconiosis	100×2	7	G(+) <i>coccus</i>	##	good	—	acute aggravation	Mod. simple
18	K.S.	69 M	48.0	chronic bronchitis	pneumoconiosis	100×2	12	G(+) <i>coccus</i>	##	good	—	acute aggravation	Mod. simple
19	J.F.	69 M	47.0	chronic bronchitis	pneumoconiosis hypertention	100×2	5	G(+) <i>coccus</i>	##	good	—	acute aggravation	Mod. simple
20	K.Y.	61 F	48.0	broncho pneumonia	hypertion chronic bronchitis	100×2	14	G(-) bacillus	—	good	—	acute aggravation	Mod. complicated
*21	M.S.	49 F	38.0	bronchiectasis	—	100×2	7	<i>Pseudomonas</i>	##	good	—	chronic	Mod. complicated
22	T.U.	59 M	66.5	suppurative lung disease	—	100×2	14	<i>S. aureus</i>	##	good	—	acute	Mod. simple
*23	T.S.	57 M	48.5	right pyothorax	neurogenic ischuria	100×2	7	<i>Neisseria</i> <i>Klebsiella</i>	##	fair	—	chronic	Mod. simple
24	K.O.	64 F	60.5	pulmonary infection	tuberculosis ?	100×2	14	<i>S. aureus</i>	##	fair	transient albuminuria	acute	Mod. simple
*25	T.N.	65 F	44.0	cystitis	multiple myeloma	75×2	4	<i>E. cloacae</i>	++	excellent	—	acute	Mod. simple

Mod.: moderate

Sev.: severe

*: Amples were prepared by Sankyo

しかし、本症例は当入院前の某医で肺癌も疑われた。外来的に約2週間治療をうけていて、その治療内容は不祥、しかも当院入院時すでに Al-phos. 値がやや高値であったことから本剤使用中および使用終了後の Al-phos., γ -GTP 値の異常の原因を直ちに本剤に起因したとは言い切れない。

ii) No.16 K.K. 25才 男：慢性気管支炎

1週間来感冒感を伴って咳嗽、喀痰、発熱37.5°C至を訴え、胸部聴診上湿性小「ラ」音を聴取、胸部 X-P 上右上下肺野に石灰化陳旧結核巣を認めた。臨床検査上白血球数9,100とやや増加、CRP(+)、赤沈1時間値16、喀痰培養上 *Haemophilus influenzae*(+)、その他肝腎機能正常、寒冷凝集反応4倍以下、M-CF 抗体4倍以下、入院させて直ちに Netilmicin 1回 100 mg 1日2回使用開始、3日目より体温平温化、咳嗽、喀痰ともに消失した。本剤使用7日目の検査上白血球7,100、CRP(-)、赤沈1時間値3と正常化した。S-GOT 42、S-GPT 43とやや上昇。本剤使用は注射部位疼痛のため10日間で中止したが、その2日後に再度肝機能検査をしたところ、S-GOT 24と正常値をみたが、S-GOT は45となお軽度の異常値を示した。以上を総合して臨床効果判定は「やや有効」と判定した。

iii) No.24 K.O. 64才 女：肺感染症

数年前より某医により肺結核兼本態性高血圧症として加療中であったが、2ヶ月前より微熱、咳嗽、喀痰、胸痛ならびに全身倦怠感を訴え、胸部 X-P 上右下肺野に不明瞭な索状影並びに粗大網状影を、更に両肺野に米粒大のやや硬い粒状影撒布を認める。当院入院時白血球14,900 (Stab. 23%)、CRP(±)赤沈1時間値26、寒冷凝集反応64倍、M-CF 抗体40倍以下、検尿上異常所見なく、喀痰培養上 *Staphylococcus aureus*(+)、Disc 法による Gentamicin, Tobramycin, Dibekacin, Amikacin 等薬剤に対して感受性(+)、よって直ちに Netilmicin 1回 100 mg 1日2回筋注開始、14日間連用したが、本剤使用10日目の自覚症にはほとんど変化はみられなかった。しかし胸部 X-P 所見上右下肺野の不明瞭な陰影は明らかに消褪、喀痰培養上 *Staphylococcus aureus*(-)化、白血球数8,500 (Stab. 12%)、赤沈1時間値14とやや改善をみたが、検尿上蛋白(+), 30 mg/dl, 沈渣に特記すべき異常所見をみなかった。本治療終了2日後の検査では、白血球数5,400 (Stab. 2%)であったが、CRP(+), 赤沈1時間値27と上昇したが、検尿上蛋白陰性、尿沈渣異常所見なく、その他の臨床検査成績も本剤使用前、中、後でおおむね正常値内変動にとどまり、聴力障害も Audiogram 上認められなかった。以上より白血球数ならびに核の左方移動の正常化、胸部

X-P 所見の改善、喀痰中起炎菌の消失、一過性赤沈値の改善等の効果はみられたが、一過性尿蛋白陽性を認めたので、本剤の効果は「やや有効」と判定した。

5) 著効・有効例の検討

i) No.3 M.S. 26才 女：急性肺炎

昭和54年5月21日より咳嗽、喀痰、発熱を伴った感冒感があり、同月24日には発熱39°C、27日撮影胸部 X-P 上右上肺野に均等性薄影を認め、喀痰中 *Haemophilus influenzae* 無数、検血上白血球9,300、赤沈1時間値47、CRP(+), これら急性感染症状に対して、5月29日より Netilmicin 1回 100 mg 1日2回7日間筋注により胸部 X-P 上の肺炎像消失、白血球8,700、赤沈1時間値10、CRP(-)となり、咳嗽、喀痰も全く消失して9日目に退院した。血清寒冷凝集反応および M-CF 抗体値は本治療前および退院直前でそれぞれ4倍および4倍以下と不変であった。その他本剤による肝、腎毒性、耳毒性および神経筋ブロック等の副作用所見は全くみられなかった。

ii) No.6 R.S. 75才 女：急性肺炎

入院10日前より咳嗽、喀痰、発熱、胸痛を伴った感冒感があり、7月9日入院時の胸部 X-P 上右上肺野に撒布性粒状肺炎様陰影を認め、発熱38.3°C、喀痰培養上 *Staphylococcus aureus* 多数、Disc 法による感受性は Gentamicin, Tobramycin, Dibekacin とともに(+), Amikacin(+), 7月11日より Netilmicin 1回 100 mg 1日2回筋注を開始したところ、その7日以内に平温化し、咳嗽、喀痰、胸痛も著減し胸部聴診上の湿性「ラ」音も減弱、喀痰培養上も正常細菌叢となり、胸部 X-P 上の陰影も完全に消褪を認めた。臨床検査所見上、末梢血には当初より白血球増多も核左方移動も認められず、肝、腎機能、聴力機能上にも異常は認められず、始終正常領域内の変動であった。ただ赤沈値(1時間)50が22と改善をみた。

iii) No.8 S.Y. 67才 女：間質性肺炎

昭和54年7月上旬より咳嗽、喀痰を訴え、某医の治療を受けていたが改善せず、38°C前後の発熱も加わって来たので紹介され同月23日当院入院。入院時体温37.8°C、咳嗽、喀痰激しく、胸部理学的に左下肺野に有響性「ラ」音聴取、胸部 X-P 上左中下肺野に細網状、一部索状、一部均等性陰影を認め、間質性肺炎と診断。入院時白血球15,700、核左方移動 (Stab. 17%)、赤沈1時間値126、検尿上、糖、蛋白陰性なるも沈渣に白血球20~30個/1視野、咳嗽培養上 *Proteus vulgaris* 多数、Disc 法で Gentamicin(+), Dibekacin(+), Tobramycin(+), Amikacin(+), 感受性を認めた。同月25日より Netilmicin 1回 100 mg 1日2回筋注を開始し、その3日

Table 2-1 List of laboratory findings of

No.	Peripheral blood (/mm ³)									Liver and						
	RBC($\times 10^4$)			WBC($\times 10^3$)			Platelet($\times 10^4$)			GOT(K. A. U)			GPT(K. A. U)			Al-phase
	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B
1	398		378	9,000		7,400	22.0		23.2	26		24	18		20	7.6
2	368	362	328	5,500	4,100	6,300	17.5	24.6	23.4	40	40	52	27	26	39	8.0
3	434		443	9,300		8,700	25.6		22.4	21		18	8		15	8.1
4	415	416	421	13,000	7,000	6,300	23.6	21.4	23.5	9	10	12	8	6	8	4.8
5	351	385	336	9,600	6,200	5,000	37.4	30.6	38.6	22	62	33	14	61	28	12.6
6	319	327	378	4,800	3,300	4,400	39.9	21.9	20.3	31	29	29	16	17	17	7.6
7	435	424		6,600	6,900		12.3	13.1		15	15		8	5		6.4
8	367	356	339	15,700	5,300	5,000	29.5	16.6	14.5	34	32	24	17	15	15	7.7
9	348	375	391	5,400	7,400	6,200	18.8	46.1	32.9	49	34	55	42	36	54	7.5
10	427	409	410	3,500	3,400	3,600				38	31		21	9		12.3
11	486		516	10,100		7,500	31.6		28.8	12		10	8		8	7.9
12	442		466	10,600		5,100	18.8		19.3	20		30	13		20	5.6
13	420	389	414	8,300	6,200	6,300	16.1	14.0	17.2	18	27	28	9	17	18	5.4
14	476	420	393	13,700	7,300	6,900	16.3	26.5	25.9	21	15	11	23	25	18	5.6
15	406		401	9,800		5,000	24.8		31.4	16		18	9		13	27
16	450	498		9,100												
17	449		431	7,100		7,200	32		30	23		21	15		13	5
18	424		433	5,200		5,100	15		19	27		24	16		17	6
19	394		402	7,700		6,800	23		22	21		20	23		12	6
20	438	426	475	4,700	5,200	5,100	29.4	24	17.2	20	22	20	4	6	8	5.3
21	484		458	5,500		5,600	25.2		24.0	22		22	14		21	36
22	394	401	425	8,200	6,500	5,300	28.3	30.9	24.6	33	36	22	22	23	14	6.6
23	425		449	4,600		4,800	35.9		25.0	12		13	6		7	66
24	354	352	350	14,900	8,500	5,400	32.6	33.5	19.6	32	31	31	19	25	25	7.4
25	276		280	3,800	3,200	3,100	17.5		19.3	9		14	6		9	mU/mg 53

B: before the treatment

M: during the treatment

A: after the treatment

Table 2-2 List of laboratory findings of

No.	Serum electrolytis (mEq/L)									Coombs' test					
	Na			K			Cl			direct			indirect		
	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A
1	140			4.7			103								
2	141	140	140	4.3	4.7	4.3	103	106	99	-	-	-	-	-	-
3															
4				4.3	4.1	3.8									
5	142	144	141	4.1	4.8	4.3	105	105	107	-	-	-	-	-	-
6	141	139	142	5.0	4.3	4.5	100	102	100	-	-	-	-	-	-
7	146			5.0			111								
8	144		139	4.9	4.1	4.4	103	102	102	-	-	-	-	-	-
9	140	139	144	4.2	4.8	4.2	98	99	102	-	-	-	-	-	-
10															
11															
12															
13	140		142	4.4		4.0	101		106						
14	139			3.9			102								
15	139		138	3.5		4.1	105		106	-		-			
16															
17															
18															
19															
20	141		136	4.0		3.8	98		96						
21	139		141	4.5		4.0	107		105	-		-			
22	142	142	141	4.0	4.0	4.3	107	103	104	-	-	-	-	-	-
23	136		135	4.5		4.0	103		102	-		-			
24	142	139	141	4.0	4.3	4.6	104	102	104	-	-	-	-	-	-
25	143		140	4.0		4.3	106		105	-		-			

目より午後平温化，咳嗽，喀痰も減少，7日目より咳嗽，喀痰，胸部「ラ」音等ほぼ消失，8日目の喀痰培養上 normal flora となったが，胸部 X-P の陰影はほとんど不変。しかし臨床検査上白血球 5,300，核左方移動 (Stab. 4%) 消失，肝腎機能正常，赤沈 1 時間値 45，尿沈渣の白血球 5~20 個/1 視野となり，本剤使用 14 日後には白血球 5,000 (Stab. 2%)，赤沈 1 時間値 35，尿沈渣も全く異常所見をみなくなった。また寒冷凝集反応，M-CF 抗体値よりみて PAP，マイコプラズマ感染は否

定され，本剤使用前後の Audiogram にも変化は認められなかった。本症例に対し本剤は自覚症状の明らかな改善，菌消失等の著効はみられたが，胸部 X-P 上所見が不変のため，あえて「有効」と判定した。

iv) No. 11 I. N. 26才 男：急性気管支肺炎

数日前より発熱 38.6°C 至，咽頭痛，咳嗽，喀痰を訴え，胸部 X-P 上右下肺野に米粒大軟撒布巣を認め，上記診断で入院，入院時体温 38.2°C，白血球 10,100，赤沈 1 時間値 32，咽頭粘膜培養上 *Staphylococcus aureus*，

patients treated with Netilmicin

CRP			ESR (/hr)			Cold hemagglutination			M-CF antibody			Audiogram		
B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	A	
7+		3+	101		79	4× ↓		128×	4× ↓					
4+	4+	±	86	40	15	128×	128×	64×	40 ↓	40 ↓	40 ↓	○	○	no change
2+		-	47		10	4×		4×	4 ↓		4 ↓			
5+	3+	-	35	38	10	4×		4×	4 ↓		4 ↓			
±	-	-	94	51	20	128×	128×	128×	40 ↓	40 ↓	40 ↓	○	○	no change
-	-	-	50	22	23	32×	4×	32×	40 ↓	40 ↓	80	○	○	no change
			34			30			40 ↓					
-	-	-	126	45	35	128×	32×	256×	40 ↓	40 ↓	40 ↓			
3+	±	-	90	75	20	128×	128×	128×	40 ↓	40 ↓	40 ↓	○	○	no change
			56	38	25	4× ↓		4× ↓	40 ↓		40 ↓			
			32		10	4× ↓		4× ↓	4× ↓					
7+		-	29		12	4× ↓		4× ↓	4× ↓					
3+		3+	87	71	85	36×		40×	40 ↓		40 ↓			
			142	18	8	40×		30×	40 ↓		40 ↓			
+		+	38		19	512×		512×	40×		40×			
2+		-	16		3	4× ↓		4× ↓	40 ↓		40 ↓			
+		-	15		6	3×		512×						
+		-	17			32×		32×						
+		+	40		15	32×		64×	(-)					
2+		-	72		16	40		40	40 ↓		40 ↓			
+		-	31		12	-		-	-		-			
3+	2+	+	56	38	20	4×	4×	4×	40 ↓	40 ↓	40 ↓	○	○	no change
2+		2+	50		32	-		-	-		-			
±	±	2+	26	14	27	64×	64×	4×	40 ↓	40 ↓	40 ↓	○	○	no change
2+		+	40		24	-		-	-		-			

α型連鎖球菌を認め、Disc法でGentamicinおよびDibekacin(卅)、Netilmicin 1回100mg 1日2回筋注開始、4日目より体温平温化、咽頭痛、咳嗽および喀痰も消失、胸部X-P上異常陰影も改善したので本剤投与は5日間で終了した。本治療終了翌日の白血球7,500、赤沈1時間値10となり、他の臨床検査成績上肝腎機能正常、聴力障害も認められなかった。

v) No.14 S.Y. 32才 男：慢性気管支炎

10年前より気管支喘息に罹患、年に1~2回、とくに

春秋の季に喘息発作に悩まされていた。昭和54年3月20日より発熱38.2℃、咳嗽、黄色喀痰、喘鳴を訴え、胸部X-P上には肺紋理の増強以外には異常陰影を認めず、白血球13,700、赤沈1時間値142、検尿上蛋白陽性等の異常所見を認めたので、慢性気管支炎の増悪と診断し、直ちに入院。入院時喀痰中グラム陰性桿菌を認め、Disc法でGentamicin(卅)、よって入院翌日よりNetilmicin 1回100mg 1日2回筋注開始、その6日目より体温平温となり、喀痰は5日目より消失、咳嗽も著減、9日

白血球7,300, 14日後6,900, 赤沈1時間値18, 14日後8と正常値となり, 検尿上蛋白陰性, 沈渣に異常所見を認めず。経過を通して本剤による肝, 腎, 聴力機能等に異常は認められなかった。

vi) No. 25 T. N. 65才 女: 急性膀胱炎

多発性骨髄腫として VCR, EX, プレドニン等で治療寛解中, 昭和54年6月下旬より排尿痛, 頻尿, 微熱出現し, 尿蛋白 30 mg/dl, 沈渣に白血球多数, 尿培養上 *Enterobacter* 多数, Disc 法で Gentamicin 感受性(++)。臨床検査所見上中等度貧血, 肝腎機能正常域, CRP(++)。赤沈1時間値40, 直ちに Netilmicin 1回 75 mg 1日2回筋注を開始し, その3日目より微熱, 排尿痛, 頻尿消失, 尿培養上菌の発育なく, 本剤治療は4日間で中止。本治療終了後 CRP(+), 赤沈1時間値24と改善された。肝, 腎, 聴力機能に異常を認めなかった。

6) 起炎菌の消長

これら疾患の喀痰, 口腔粘膜および尿中に発見された細菌は, *Staphylococcus aureus* 6株, *Klebsiella pneumoniae* 4株, G(+)球菌4株, *Haemophilus influenzae* 3株, G(-)桿菌3株, *Enterobacter cloacae* 2株, 連鎖球菌2株, その他 *Pseudomonas*, *Proteus*, G(+)双球菌, G(-)球菌, *Neisseria* それぞれ各1株計29株であった。そして, これら検出菌の Netilmicin 治療による消長は, その多くが消失したが, 次のごとき減少または不変例や菌交代現象と考えられる症例もみられた。すなわち

i) No. 1 Y. M. 51才 女: 急性肺炎

喀痰培養上 *Enterobacter cloacae* を認め, Netilmicin 1回 100 mg 1日2回7日間使用により胸部 X-P 上の異常陰影消失, 自他覚症の改善はみられたが, 本剤使用中の寒冷凝集反応が4倍→128倍と上昇し, PAP またはマイコプラズマ肺炎を否定できないため, 本剤の効果は「有効」と判定はしたが, 以後の菌の消長の検討はされなかった。

ii) No. 4 Y. O. 39才 男: 急性肺炎

本治療前の喀痰中に G(+)球菌, G(-)球菌を認め, 本剤治療14日間で体温 38.5°C→(7日後)→平温, 胸部 X-P 上肺炎像の著減, 白血球 13,000→6,300等の効果を認めしたが, 治療14日後の喀痰の菌には, なお G(+)球菌が認められた。「有効」と判定された。

iii) No. 7 T. S. 71才 男: 閉塞性肺炎

体温 37.5°C 至, 胸部 X-P 上右下肺野に気管支肺炎様浸潤影を認め, 喀痰中 G(-)桿菌多数, Disc 法上, Gentamicin(++), Tobramycin(++), Dibekacin(++), 本剤治療4日目より平温化をみたが, 本治療8日目に右肺門部肺癌に起因した閉塞性肺炎と判明した。本剤は10

日間で中止された。喀痰中 G(-)桿菌の消失はみられなかったが, 胸部 X-P 上肺炎像の縮小もみられ「有効」例と判定した。

iv) No. 20 K. Y. 61才 女: 気管支肺炎

本態性高血圧, 慢性気管支炎の治療経過中に発症, 本剤治療14日間で4日目より体温 38.0°C→平温化, 咳嗽, 喀痰著減, CRP(+)→(-), 赤沈1時間値 72→16と改善され, 「有効」と判定したが, 喀痰中細菌は当時 G(-)桿菌が認められ, 消失をみなかった。

v) No. 21 M. S. 49才 女: 気管支拡張症

昭和36年以後気管支拡張症あり, 昭和54年4月頃から黄色喀痰量増加, 特に血痰あり, 喀痰培養上 *P. aeruginosa* を多数認め, 本剤治療7日間で黄色喀痰減少し, 自覚症とくに歩行時息切れは軽快した。しかし, 喀痰培養上, *P. aeruginosa* は減少したが, その消失をみなかった。この菌の Disc 法上 Gentamicin 感受性は本剤使用前後ともに(++)であった。「有効」と判定した。

vi) No. 5 K. I. 50才 女: 急性肺炎

前項 4) の i) に記載された症例で, 本剤治療中喀痰細菌は *Haemophilus influenzae* → *Citrobacter* → (-) と一時菌交代がみられた。

vii) No. 13 M. F. 59才 男: 気管支肺炎

昭和44年肺結核, 昭和54年2月より咳嗽, 喀痰増量, 微熱出沒, 胸部 X-P 上右下肺野に気管支肺炎像, 白血球 8,300, CRP(+++), 赤沈1時間値 87, 4月5日検痰上 *Klebsiella pneumoniae* 多数, Disc 法上 Gentamicin(++)。4月6日より本剤治療14日間実施し, 微熱消失, 咳嗽, 喀痰, 胸部「ラ」音減少, 白血球 6,300, CRP(++)。赤沈1時間値 85とやや改善をみたが, 本治療後の喀痰培養上8日目には *S. viridans* を検出, Disc 法上 Gentamicin(+), 15日目にはブドウ球菌および緑色連鎖球菌を認める菌交代現象がみられた。本例は「やや有効」と判定した。

Ⅲ. 総括ならびに考察

我々は新しいアミノ配糖体系抗生剤 Netilmicin 1回 75~100 mg 1日2回筋注 4~14日, 総使用量 600~2,800 mg を使用し, その臨床効果を検討した。対象患者は急性肺炎および肺感染症15例, 肺化膿症, 気管支拡張症および膿胸各1例, 慢性気管支炎6例の計24例, 尿路感染症1例, 合計25症例で, これらのうち12例(48%)に何等かの基礎疾患や合併症を持ち, 男性15例, 女性10例, 年齢分布は男性40才以下5例, 50才代4例, 60才代5例, 70才代1例, 女性50才以下2例, 50才代2例, 60才代5例, 70才代1例で男女合計60才代以上12例(48%)と高年齢者が約半数を占めていた。これら25症例の

分離菌は, *Staphylococcus aureus* 6株, *Klebsiella pneumoniae* 4株, G(+)球菌4株, *Haemophilus influenzae* 3株, G(-)桿菌3株, *Enterobacter cloacae* 2株, 連鎖球菌2株, その他 *Pseudomonas*, *Proteus*, G(+)双球菌, G(-)球菌, *Neisseria* それぞれ1株の計29株であった。

臨床効果の判定は臨床症状, 胸部 X-P 所見, 細菌学のおよび臨床検査所見ならびに副作用の状況等より本剤治療1週以内に副作用なく明らかな改善をみたものを「著効」, ほほ改善されたものを「有効」, 臨床症状, 細菌学的所見等の明らかな改善がみられないか, またはこれらがみられたとしても, 何らかの副作用や臨床検査上の所見に悪化のみられたものを「やや有効」とし, さらに以上に加えて患者および主治医の本治療後の印象を参考として, その有用性を①極めて有用②有用③やや有用④無用⑤好ましくない⑥判定不能とに分けた。総合臨床効果判定では著効7例, 有効13例, やや有効5例, 無効0で, 有効以上は80%を占めた。副作用として25例中注射部位疼痛1例, Al-phos. および γ -GTP の上昇例1

例, 本剤使用中に蛋白尿を一過性にみたものが1例であったが, その他には肝, 腎機能や聴力低下を認めた症例はなかった。その他, 神経筋ブロック症状を呈した症例もみられなかった。

また有用性については, 極めて有用14例, 有用8例, 有用以上合計22例(88%), やや有用2例, 好ましくない1例(4%)であった。

以上より Netilmicin はやや難治性の肺炎, 気管支炎ならびに尿路感染症患者に試みられるべき薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) MILLER, G. H.; G. ARCIERI, M. J. WEINSTEIN & J. A. WAITZ: Biological Activity of Netilmicin, a Broad-Spectrum Semisynthetic Aminoglycoside Antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 827~836, 1976
- 2) 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

CLINICAL INVESTIGATION ABOUT THE EFFECTS OF NETILMICIN TO RESPIRATORY AND URINARY INFECTIOUS DISEASES.

FUMIO NAGAHAMA

National Sapporo Hospital

MASAJI ABE

Hakodate Municipal Hospital

KAZUNORI HARADA

Asahikawa Municipal Hospital

YOHMEI HIRAGA

Sapporo National Railway Hospital

KATUO SUZUKI

Sapporo Kohnan Hospital

YUHICHI SASAKI

Iwamizawa Rhosai Hospital

1) One patient with acute cystitis and 24 patients with respiratory tract infectious diseases including 15 of acute pneumonia, 6 of bronchitis chronica, each 1 of bronchiectasis, pyothorax and pneumonitis purulenta, were treated with Netilmicin.

There were 15 males and 10 females. 12 of them were aged over 60 years old.

12 of them had some severe basic or complicated diseases such as lung cancer, lung tuberculosis, pneumoconiosis, asthma, hypertension and neurological ischiuria.

2) Organisms, found in sputum or specimens from mouth-secret and urine, were 6 strains of *Staphylococcus aureus*, 4 strains of *Klebsiella*, 4 strains of Gram positive cocci, 3 strains of *Haemophilus influenzae*, 3 strains of Gram negative bacilli, 2 strains of *Enterobacter cloacae*, 2 strains of Streptococci, each one strain of *Pseudomonas*, *Proteus*, Gram positive diplococcus, Gram negative coccus and *Neisseria*.

3) A dose of Netilmicin was 75~100 mg, given twice daily, and it was administered intramuscularly for 4 to 14 days, 600~2,800 mg in total.

4) Clinical effects were as follows: 7 excellent cases and 14 good cases were observed, and the total effectiveness was seen in 84% of the cases.

Usefulness was judged as follows: Very useful in 14 cases, useful in 8 cases and rather useless in 1 case were seen.

5) Side effects: Administration of Netilmicin had to be discontinued in 1 case after 10 days due to the local pain at the injection site.

Increase of alkaline phosphatase and γ -GTP values were found in 1 case after 14 days, and 1 case showed transient albuminuria in the course of the treatment.

From the above results, it may be concluded that Netilmicin is a drug for severe pulmonary and urinary tract infectious diseases.