

Netilmicin に関する研究

第1報 Penicillins による不活化について

川 島 士 郎

新潟県立津川病院内科

武 田 元・荒 川 正 昭

新潟大学医学部第二内科学教室

(昭和 56 年 8 月 25 日受付)

Netilmicin は注射用 aminoglycoside 系抗生物質であり、Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化して得られる半合成物質である。抗菌スペクトラムと抗菌力は Gentamicin に極めて類似しているが、Gentamicin 耐性菌の一部にも抗菌力を有し、また、Gentamicin に比べて腎毒性や聴器毒性の低いことが特徴である。

aminoglycoside 系抗生物質は Carbenicillin や Sulbencillin などの penicillin 系抗生物質と併用することにより、多くの細菌感染症に対して相乗効果を発揮することが知られているが、他方、aminoglycoside 系抗生物質の多くは上記 penicillin 系抗生物質とともに長時間 incubate されると、不活化されることも報告されている。私どもは Netilmicin と Carbenicillin または Sulbencillin を混合、溶解し、37°C で 48 時間まで incubation することにより、Netilmicin の活性残存率を調べた。その結果、Netilmicin は Penicillin によってあまり不活化されないグループに属することが判明し、臨床的に有利な成績であると思われた。

Netilmicin は米国シエリング社で開発された注射用 aminoglycoside 系抗生物質であり、Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化して得られる半合成物質である。抗菌スペクトラムと抗菌力は Gentamicin に極めて類似しているが、Gentamicin 耐性菌の一部にも抗菌力を有し、また、Gentamicin に比べて腎毒性や聴器毒性の低いことが特徴である¹⁾。

Carbenicillin (CBPC) による Gentamicin (GM) の不活化の可能性が MCLAUGHLIN²⁾によって指摘されて以来、penicillins による aminoglycosides による不活化の問題について数多くの研究がなされており、私どもも詳細に検討してきた³⁻⁶⁾。このたび、CBPC、または Sulbencillin (SBPC) による Netilmicin (NTL) の不活化について検討する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 実験材料および方法

pH 7.8 の 1/15M リン酸緩衝液を溶媒として、1) CBPC 200 $\mu\text{g/ml}$, Netilmicin 10 $\mu\text{g/ml}$, 2) SBPC 200 $\mu\text{g/ml}$, Netilmicin 10 $\mu\text{g/ml}$, 3) CBPC 500 $\mu\text{g/ml}$, Netilmicin 10 $\mu\text{g/ml}$, 4) SBPC 500 $\mu\text{g/ml}$, Netilmicin 10 $\mu\text{g/ml}$ となるように混合溶解し、対照として 10 $\mu\text{g/ml}$ の Netilmicin 単独溶液を作製した。これらの溶液

を 37°C で 6, 12, 24, 48 時間 (3), 4) では 24, 48 時間) 保温した後、薄層カップ法を用いて Netilmicin の活性残存率を測定した。検定菌は臨床分離株の *Klebsiella pneumoniae* 竹内株を用いた。本検定菌の MIC は CBPC と SBPC で 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上、Netilmicin (NTL) で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

Fig. 1 The inactivation of netilmicin by carbenicillin or sulbencillin (Netilmicin 10 $\mu\text{g/ml}$: CBPC or SBPC 200 $\mu\text{g/ml}$)

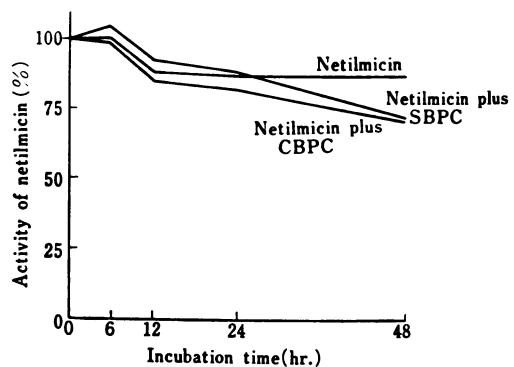


Fig. 2 The inactivation of netilmicin by carbenicillin or sulbenicillin (Netilmicin 10 $\mu\text{g/ml}$: CBPC or SBPC 500 $\mu\text{g/ml}$)

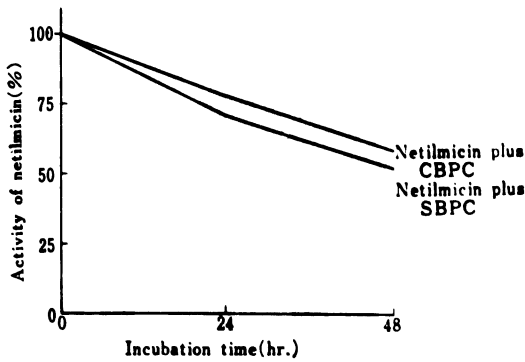
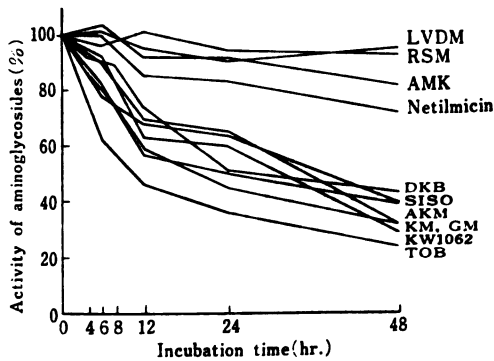


Fig. 3 The inactivation of aminoglycosides by carbenicillin (Aminoglycoside 10 $\mu\text{g/ml}$: CBPC 200 $\mu\text{g/ml}$)



II. 実験成績

Fig. 1 に示すように、CBPC 200 $\mu\text{g/ml}$ と Netilmicin 10 $\mu\text{g/ml}$ の混合溶液を 37°C で保温することにより、対照の Netilmicin 単独溶液の活性に比べて、時間の経過につれてわずかながら Netilmicin (NTL) の活性低下を認めた。しかし、48 時間の incubation でも約 70% の活性が残存していた。

また、SBPC 200 $\mu\text{g/ml}$ と Netilmicin 10 $\mu\text{g/ml}$ の混合溶液では、24 時間までは対照に比べて活性低下がみられず、48 時間で初めて活性低下を認め、CBPC 混合溶液と同様に約 70% の活性が残存していた。

また、CBPC 500 $\mu\text{g/ml}$ と Netilmicin 10 $\mu\text{g/ml}$ の混合溶液および SBPC 500 $\mu\text{g/ml}$ と Netilmicin 10 $\mu\text{g/ml}$ の混合溶液についての実験成績は Fig. 2 に示す

Fig. 4 The inactivation of aminoglycosides by carbenicillin (Aminoglycoside 10 $\mu\text{g/ml}$: CBPC 500 $\mu\text{g/ml}$)

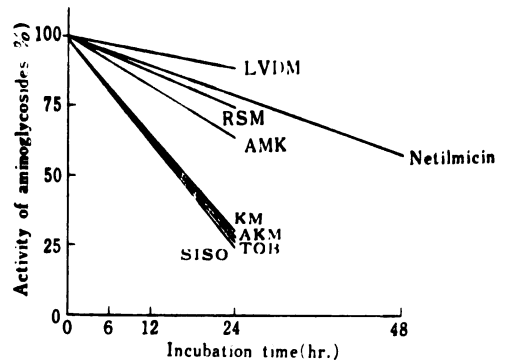
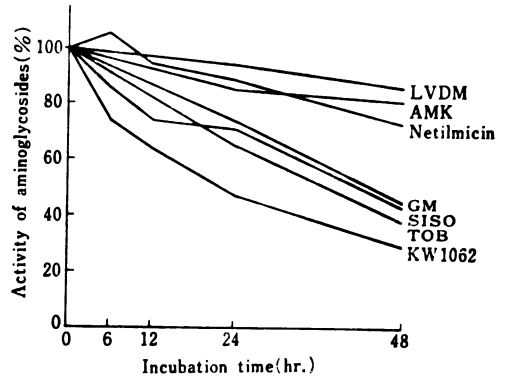


Fig. 5 The inactivation of aminoglycosides by sulbenicillin (Aminoglycoside 10 $\mu\text{g/ml}$: SBPC 200 $\mu\text{g/ml}$)



とおりで、先の実験よりも Netilmicin の活性残存率は低下し、48 時間でそれぞれ 58% と 52% であり、一種の dose response を認めた。

III. 考察

aminoglycoside 系抗生物質の多くは CBPC, SBPC, Piperacillin (PIP), Apalcillin (APPC) の penicillin 系抗生物質によって不活化されることを私どもは既に報告している。特に、penicillins による不活化の強い aminoglycosides は Tobramycin (TOB), GM, Kanamycin (KM), Bekanamycin (AKM), Dibekacin (DKB), Sagamicin (KW-1062), Sisomicin (SISO) で、不活化のほとんど認められないものには Lividomycin (LVDM) Amikacin (AMK), Ribostamicin (RSM) があつた²⁻⁴⁾。これらの過去に行なつた成績と今回の Netilmicin (NTL)

についての成績を比較すると、Netilmicin (NTL) は、TOB などの不活化の強いグループよりも LVDM などの不活化の弱いグループに属すると思われた (Fig. 3, 4 5)。

penicillins による Netilmicin (NTL) の不活化が弱いことは、臨床的立場からみると非常に好都合であるが、実際には、aminoglycosides が penicillins によって不活化されるのは6時間以上の incubation 後であるので、不活化の強いグループに属する aminoglycosides でも penicillins と併用して、臨床的に問題となることは少ないと思われる。

ただし、不活化の強い aminoglycosides の中の1剤と Penicillin を混合、溶解し、長時間を費して持続点滴静注することは避けるべきであり、また、高度腎機能障害者にこれらの両剤を併用すると、生体内で aminoglycosides が不活化されるので³⁾、場合によっては、投与間隔をいくぶん短縮する必要があるかも知れない。それに対して、Netilmicin などの不活化の弱いグループでは、そのような配慮もほとんど必要ないと考えられる。

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, 東京
- 2) MCLAUGHLIN, J. E. & D. S. REEVES: Clinical

and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin. *Lancet* 1: 261~264, 1971

- 3) 川島士郎: Penicillin 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究 I, 抗菌力の不活性化について。Chemotherapy 23: 3767~3774, 1975
- 4) 川島士郎: Penicillin 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究 II, 試験管内における両剤間の反応。Chemotherapy 23: 3775~3780, 1975
- 5) 武田 元, 川島士郎, 庭山昌俊, 岩永守登, 蒲沢知子, 鈴木康稔, 木下康民, 渡部 信: T-1220 の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 25: 973~976, 1977
- 6) 武田 元, 川島士郎, 和田十六, 庭山昌俊, 岩永守登, 蒲沢知子, 木下康民, 山作房之輔, 鈴木康稔: KW-1062 の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 25: 1943~1951, 1977
- 7) 武田 元, 庭山昌俊, 岩永守登, 蒲沢知子, 田中容, 木下康民, 川島士郎, 山作房之輔, 鈴木康稔: PC-904 の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 26: 287~294, 1978
- 8) 武田 元, 庭山昌俊, 岩永守登, 蒲沢知子, 田中容, 木下康民, 川島士郎, 高頭正長: Sisomicin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 26: 107~112, 1978

THE INACTIVATION OF NETILMICIN MIXED WITH CARBENICILLIN OR SULBENICILLIN

SHIRO KAWASHIMA

Department of Medicine, Tsugawa Hospital, Niigata-Ken

HAZIMU TAKEDA and MASAOKI ARAKAWA

Department of Medicine (II), Niigata University, School of Medicine

A 10 µg/ml of netilmicin was incubated at 37°C for 48 hours with the 200 µg/ml or 500 µg/ml of carbenicillin and sulbencillin, respectively. The residual activity of netilmicin in these mixtures was measured by bioassay. Netilmicin kept its activity completely even after 24 hours of the incubation and was slightly inactivated after 48 hours. The residual activity of netilmicin after 48 hours was 72 and 71% respectively in the mixture with 200 µg/ml of carbenicillin and sulbencillin, and 58 and 52% in the mixture with 500 µg/ml of each penicillin.