

Fig. 1. Chemical structure of Netilmicin

Table 1. Netilmicin の臨床成績

症例 No	氏 名	性	年齢	体重	疾 患 名	基 礎 疾 患	カテーテル	U T I 群別
1	S. I.	♂	74	54	膀胱炎	前立腺癌	-	G-2
2	S. I.	♀	39	57	膀胱炎	傍尿道嚢胞	-	G-4
3	S. Y.	♂	61	64	腎盂腎炎	膀胱腫瘍	-	G-6
4	S. I.	♂	75	45	膀胱炎	前立腺癌	-	G-2
5	H. T.	♂	68	51	腎盂腎炎	膀胱腫瘍	+	G-5
6	K. Y.	♀	70	49	膀胱炎	腎腫瘍	+	G-1
7	T. T.	♂	75	42	膀胱炎	前立腺肥大症 尿道狭窄	+	G-1
8	S. T.	♂	78	49	腎盂腎炎	膀胱腫瘍	+	G-1
9	M. N.	♂	67	54	膀胱炎	前立腺癌	-	G-4
10	T. K.	♂	71	40	腎盂腎炎	膀胱腫瘍	-	G-6

用 量 (mg) (回数×投与日数)	分離菌*	菌数	膿尿*	U T I** 判 定	副作用	前投与薬剤 (効果)
100×2×5	<i>S. marcescens</i>	$>10^5$	++	-	-	-
	<i>S. marcescens</i>	10^5	+			
100×2×5	<i>E. coli</i>	10^5	+	++	-	-
	(-)		-			
100×2×5	<i>P. aeruginosa</i>	10^5	++	-	-	CET (効果不十分)
	<i>P. maltophilia</i>					
	<i>S. marcescens</i>	10^4	+			
100×2×5	<i>P. putida</i>	10^4	+	+	-	-
	<i>S. marcescens</i>	10^4	-			
75×2×5	<i>P. aeruginosa</i>	$>10^5$	++	-	-	-
	<i>Acinetobacter</i>					
	<i>P. aeruginosa</i>	10^4	+			
75×2×5	<i>Citrobacter</i>	10^5	++	++	-	-
	(-)		-			
75×2×5	<i>P. putida</i>	10^5	++	+	-	-
	(-)		+			
75×2×5	<i>P. aeruginosa</i>	$>10^5$	++	+	-	CEX (効果不十分)
	<i>P. aeruginosa</i>	$<10^3$	+			
100×2×5	<i>S. faecalis</i>	$>10^5$	++	+	-	-
	(-)		+			
75×2×5	<i>S. faecalis</i>			-	-	-
	<i>E. coli</i>	$>10^5$	++			
	<i>K. pneumoniae</i>					
	<i>E. coli</i>	$>10^5$	±			

* 上段 投与前
下段 投与後

** U T I 薬効評価基準 (第二版) による, ++: 著効, +: 有効, -: 無効

Table 2. Overall clinical efficacy of Netilmicin classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (30%)	1	2	0	100%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (20%)	0	1	1	50%
	3rd group (Upper U.T.I.)	(%)				%
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (20%)	1	1	0	100%
	Sub total	7 (70%)	2	4	1	85.7%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (10%)	0	0	1	0%
	6th group (No catheter indwelt)	2 (20%)	0	0	2	0%
	Sub total	3 (30%)	0	0	3	0%
Total		10 (100%)	2	4	4	60%

Table 5. Netilmicin 投与前後の臨床検査成績

No.	赤血球数 ($\times 10^4$)		血色素量 (g/dl)		ヘマトクリット(%)		白血球数		白 血			
	b	a	b	a	b	a	b	a	Stab.		Seg.	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1.	333	356	10.7	11.1	34.5	33.3	3800	4400			66.2*	71.1*
2.	444	406	13.1	12.4	39.9	36.2	5300	5100			48.5*	57.5*
3.	350	358	10.0	10.3	32.3	34.1	8500	7100			74.2*	65.7*
4.	477	455	13.6	13.1	46.3	42.7	5700	7800			73.1*	72.4*
5.	380	365	12.1	11.5	38.7	39.0	5500	6600			34.8*	33.0*
6.	306	378	10.6	12.9	33.5	39.4	9100	7700			72.1*	63.3*
7.	432	348	13.4	10.3	41.8	32.2	3800	5000			60.9*	57.6*
8.	399	376	12.0	11.3	39.0	36.1	6900	8400			53.7*	67.6*
9.	443	412	12.7	12.3	37.1	36.7	10700	6800			79.6*	76.7*
10.	323	292	11.1	10.7	33.0	31.5	6000	4700			66.2*	59.9*

b : 投与前, a : 投与後

Table 3. Overall clinical efficacy of Netilmicin complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		2	1	1	4 (40%)
Decreased			1		1 (10%)
Replaced		1		1	2 (20%)
Unchanged			1	2	3 (30%)
Efficacy on pyuria		3 (30%)	3 (30%)	4 (40%)	Case total 10
	Excellent	2 (20%)		Overall effectiveness rate 6 / 10 (60%)	
	Moderate	4			
	Poor (or Failed)	4			

球 分 類 (%)								血小板数 ($\times 10^4$)		S-GOT(u)	
L y m.		M o n.		E o s.		B a s.					
b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
20.5	14.7	8.2	10.3	0.8	0.5	2.4	1.7	16.8	16.3	34	27
39.5	28.5	5.5	7.1	4.9	4.0	0.4	0.6	19.0		16	21
12.2	16.2	10.1	10.9	1.6	4.7	0.5	0.4	38.3		16	18
14.9	12.9	8.2	11.9	1.1	0.5	1.3	0.8	14.2	14.6	34	37
50.9	52.7	4.3	5.4	2.0	1.3	4.8	4.7	15.1	13.5	106	70
15.3	20.4	8.8	8.2	0.5	1.1	1.9	5.3	36.3	35.7	41	39
27.1	29.6	7.1	5.8	0.4	1.1	1.8	3.6	28.5	35.8	15	16
37.1	17.5	6.3	13.2	0.7	0.2	0.6	0.2	38.0	26.9	33	25
8.3	9.2	9.3	8.8	0.3	0.7	1.0	2.5	32.4	24.7	15	13
23.3	26.3	7.2	9.7	0.9	0.9	0.6	0.7	18.9	23.9	56	193

*: Stab. + Seg.

Table 4. 細菌学的効果

分 離 菌	株 数	消 失 [*] (消 失 率)	存 続 [*]
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33%)	2
<i>E. coli</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	
<i>P. putida</i>	2	2 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	(0%)	1
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100%)	
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)	
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100%)	
計	14	10 (71%)	4

* 消失と存続の判定はU T I 薬効評価基準による。

Table 5. Netilmicin 投与前後の臨床検査成績

S-GPT (u)		Al-Pase (Iu)		BUN (mg/dl)		血清クレアチニン (mg/dl)		血 清 電 解 質			
								Na		K	
b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
22	17	405	326	17	15	0.5	0.8	143	140	4.1	3.8
9	10	40	28	14	13	1.2	1.3	143	142	4.1	5.0
9	7	112	106	17	38	1.7	2.4	139	136	4.6	5.5
23	32	61	60	9	11	1.0	1.0	128	132	4.9	4.1
107	37	111	101	17	10	1.1	1.1	134	137	3.7	4.0
76	55	247	142	18	26	1.0	1.4	131	136	4.2	4.5
6	16	52	46	12	13	1.0	0.9	137	137	4.5	4.5
23	14	153	221	11	19	0.8	1.2	136	136	3.3	3.3
11	8	88	75	24	21	1.5	1.4	187	135	4.7	4.1
61	217	120	126	29	17	1.1	1.2	137	138	4.8	4.7

Table 6. 臨床効果の検定結果

		著効	有効	無効	有効率 (%)	検定*
カテーテル留置	有	1	2	1	75.0	$Z_0 = 0.5705$
	無	1	2	3	50.0	N. S.
単独感染		2	4	1	85.7	$Z_0 = 2.073$
混合感染		0	0	3	0	$P < 0.05$
1日投与量	200mg/日	1	2	2	60.0	$Z_0 = 0.112$
	100mg/日	1	2	2	60.0	N. S.

* Wilcoxon の順位和検定

(mEq/l)		血沈 (1時間)		尿		検				査	
Cl				比 重		p H		蛋 白		糖	
b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
107	105	26	24	1021	1016	4.5	6.0	+	+	-	-
105	104	5	15	1023	1018	5.0	5.0	-	-	-	-
102	100	80									
84	87		4	1006	1012	7.0	5.0	-	-	-	-
98	101	65	80	1015	1013	6.0	8.0	+ 2	-	-	-
98	102	32		1050	1007	5.0	5.5	-	-	-	-
97	97	23		1018	1011	4.5	6.5	-	-	-	-
95	88	60	39	1015	1016	7.5	7.0	-	-	-	-
101	101	58	50	1009	1009	4.5	5.0	-	-	+ 3	+ 3
108	110	29		1012	1011	4.5	4.5	-	-	-	-

750 mg～1,000 mg であった。(製剤は三共 粉製を使用)

3. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準(第2版)に従い、膿尿と細菌尿を指標としてその推移に基づいて著効(excellent)、有効(moderate)、無効(poor or failed)の3段階に分類した。

4. 副作用に対する検査

副作用に関しては、全例において可能な限り投与前後において末梢血液検査、血液生化学検査、血沈、尿検査をおこない、かつ聴力検査をおこなった。なおそのほかの自他覚的な副作用についても注意を払った。

臨床成績

1. 治療成績

複雑性尿路感染症10例に対する Netilmicin の筋肉内投与の治療効果を UTI 薬効評価基準(第2版)に従って判定した。これを一括して Table 1 に示す。著効2例、有効4例、無効4例で有効率60%であった。疾患別にみると、膀胱炎6例中、著効2例、有効3例、無効1例で有効率83%であり、腎盂腎炎4例では有効1例、無効3例で有効率25%であった。これらを UTI 薬効評価基準の群別効果の表にあてはめると Table 2 に示したごとく、第1、第5群のカテーテル留置症例は4例で、有効率は単独感染で著効1例、有効2例で100%、混合感染で無効1例の0%、したがって全体では75%と比較的良好な成績であった。いっぽうカテーテル非留置症例の6例では、単独感染4例中著効1例、有効2例、無効1例で有効率75%、混合感染の2例はいずれも無効で全体として有効率50%であった。カテーテル留置症例と非留置症例では有効率に有意差(Table 6)はみられなかったが、単独感染症例と混合感染症例では後者3例すべてが無効であり、効果に有意差(Table 6)がみられた。1日投与量別での臨床効果は、200 mg および 150 mg 投与症例のそれぞれ5例で、著効1例、有効2例、無効2例とまったく同様な結果で有意差(Table 6)はみられなかった。なお UTI 薬効評価基準の G-1 あるいは G-5 のカテーテル留置症例は4例とも 150 mg 投与症例であった。つぎに膿尿、細菌尿に対する効果を示したものが Table 3 である。膿尿では正常化3例、改善3例、不変4例であった。

2. 細菌学的検討

細菌尿に対する効果は Table 3 に示したごとく、陰性化4例、減少1例、菌交代2例、不変3例であった。いっぽう Netilmicin 投与前に尿中から分離され

た菌株は9種14株で、*P. aeruginosa* が3株ともっとも多く、ついで *E. coli*, *S. faecalis*, *P. putida* が各2株、*K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. maltophilia*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* 各1株であった。これらの菌株について Netilmicin 筋注後の細菌学的効果をみると Table 4 に示したように、消失したものは14株中10株71%であり、存続と判定されたものは4株で、その内訳は *P. aeruginosa* 2株、*E. coli* 1株、*S. marcescens* 1株であった。菌交代は2例にみられ、投与後の出現細菌はいずれも *S. marcescens* であった。

3. 副作用

Netilmicin 筋注前後の臨床検査成績についてはその値を一括して Table 5 に示した。

末梢血液像では、症例7において投与後の貧血がみられたが、これは尿道出血によるものである。

肝機能検査では、症例8で Al-p, 症例10で GOT および GPT の上昇が認められたが、これは前者では癌の骨転移、後者では併用した抗癌剤によるものと思われる本剤による異常変動とは考えがたい。

腎機能に関しては、症例3で BUN とクレアチニンが、症例6で BUN の上昇がみられたが、前者の場合は手術による影響と思われる。

神経系に対する影響でとくに自覚症状を訴えたものはなく、また全例に聴力検査を施行したがすべて正常であった。

筋注部位の疼痛を訴えた症例はなく、発疹などの皮膚および全身症状あるいは消化器症状も認められなかった。

考 察

複雑性尿路感染症における起炎菌の特徴はグラム陰性桿菌の中でも難治性に属するものが多いことであり、その治療に際しては基礎疾患に対する手術療法とともに的確なる抗生剤の投与が必要である。このような難治性のグラム陰性桿菌に対してはアミノ配糖体系抗生物質が抗菌力においてもっともすぐれていることは周知のとおりである。いっぽう、近年 GM をはじめとするアミノグリコシド系薬剤の使用量増加にともない GM 耐性菌の増加傾向を指摘する報告も多い⁶⁻⁸⁾。したがって、これら GM 耐性菌に有効な薬剤の開発が期待されるが、Netilmicin はアミノグリコシド系薬剤の不活化酵素による 3-NH₂ の acetylation, 3'-OH の phosphorylation, 2''-OH の adenylation をうけず、これらの酵素を有する耐性菌にも有効であり、とくにこの type の耐性菌の多い欧米で高く評価をうけている。いっぽう、前述のごとく複雑性尿路感染症の起炎

菌はグラム陰性桿菌が多く、抗菌力面のみから考えた場合、アミノグリコシド系薬剤の使用が合目的であるにもかかわらず、臨床使用量が β -lactam 系薬剤に比べ低い原因の1つは腎および第8脳神経に対する毒性の強いことである。本剤はこれらの毒性も GM に比し軽減したとされており²⁻⁵⁾、耐性菌へ抗菌力を有することを考えあわせると、より広い臨床応用の可能性を有しているといえる。

今回われわれは Netilmicin を10例に投与し、本剤の臨床の有効性と安全性の検討をした。臨床効果は、著効2例、有効4例、無効4例で有効率60%と、第26回日本化学療法学会東日本支部総会で発表された全国集計⁹⁾の40.9%より良い成績であった。またカテーテル留置症例の有効率75%、非留置症例の有効率50%とむしろ一般に薬剤の効果の期待しにくいとされているカテーテル留置症例での効果が優れていた。疾患別有効率は膀胱炎83%、腎盂腎炎25%と後者に対する有効率が低く、また混合感染症例では全例が無効であった。これらは症例数が少なく断定的なことは言えないが今後の検討課題と思われる。細菌学的効果では *P. aeruginosa* 2株、*E. coli* 1株、*S. marcescens* 1株が存続し、また、*S. marcescens* が2例で投与後出現した。*P. aeruginosa* と *S. marcescens* に対する効果に疑問の残る成績であった。

1日投与量別の効果では、150 mg と 200 mg 投与群との間に有効率に差がなく、かつ一般に薬剤の効果に期待したいとされているカテーテル留置症例4例の全例が150 mg 投与であり、その効果も有効率75%と良好であることから、臨床用量としては150 mg 投与で十分のように思われた。

副作用については、10症例のうち Netilmicin 投与前後で末梢血液像、肝機能検査成績に本剤によると思われる異常変動は認められなかった。腎毒性に関しては症例6で BUN の軽度上昇を認めたが因果関係は不明で、本剤投与による副作用とは断定できないが注意を要するものと思われる。神経系に対する影響として全例に聴力検査を施行したがすべて正常であった。その他筋注時に投与部位の疼痛を訴えた症例もなく、少なくとも75 mg あるいは100 mg 1日2回筋注、5日間投与という今回の投与方法では安全性は高いように思われた。

結 語

複雑性 尿路感染症10例に対し、Netilmicin 75 mg あるいは100 mg を1日2回筋注し、著効2例、有効4例、無効4例の有効率60%の成績を得た。

副作用に関しては、末梢血液像、肝機能検査、聴力検査などには異常は認めなかったが、腎機能検査成績で BUN が投与後軽度上昇した症例が1例あった。発疹や、筋注部位の疼痛、消化器症状などはかの自覚症状を訴えたものは認められなかった。

文 献

- 1) Miller GH, Arcieri G, Weinstein MJ and Waitz JA: Biological Activity of Netilmicin, a Broad-Spectrum Semisynthetic Aminoglycoside Antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother* 10: 827~836, 1976
- 2) Kabins SA, Nathan C and Cohen S: In Vitro Comparison of Netilmicin, a Semisynthetic Derivative of Sisomicin, and Four Other Aminoglycoside Antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemother*
- 3) Igarashi M, Levy JK and Jerger J: Comparative toxicity of netilmicin and gentamicin in Squirrel Monkeys (*Saimiri Sciureus*). *J Infect Dis* 137: 476~480, 1978
- 4) Luft FC, Bloch R, Sloan RS, Yum MN, Costello R and Maxwell DR: Comparative nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics in rats. *J Infect Dis* 138: 541~545, 1978
- 5) Luft FC: Netilmicin: A review of toxicity in laboratory animals. *J Int Med Res* 6: 286~299, 1978
- 6) 島田 馨・稻松孝思: Tobramycin に関する研究: Gentamicin 耐性菌に対する抗菌力と臨床的研究. *Chemotherapy* 23: 997~1000, 1975
- 7) 島田 馨・ほか: ゲンタマイシン耐性菌の研究. *Chemotherapy* 23: 2599~2604, 1975
- 8) 小林章男・ほか: ゲンタマイシン耐性菌の研究(第2報). *Chemotherapy* 24: 1506~1510, 1976
- 9) 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

(1982年6月29日迅速掲載受付)