

呼吸器感染症に対する KW-1070 の臨床的検討

平賀洋明・菊地弘毅・中橋 勝

札幌鉄道病院呼吸器内科

新しい aminoglycoside 系抗生物質 KW-1070 (fortimicin) を、呼吸器感染症の 9 例に、1 回 200~300mg, 1 日 2 回投与し、以下の成績を得た。

1. 臨床効果の点数判定では、著効 4 例、有効 5 例、胸部 X 線写真の点数効果判定では、著効 3 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 (不変) 1 例であり、総合的点数判定では、著効 3 例、有効 6 例であった。

2. 起炎菌は、検査しえた 8 例全例が消失した。

3. 副作用、臨床検査異常値は認められなかった。

KW-1070 は、*Micromonospora olivoasterospora* によって産生される fortimicin の硫酸塩で、NARA により発見された新 aminoglycoside 系の抗生物質である。本剤の評価については、既に、第 28 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムにおいて検討が行なわれ、有用性が認められている。

抗菌スペクトラムは、kanamycin と同機広範囲であり、特に *S. marcescens*, *P. inconstans* など、グラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を示す。また gentamicin を含む多剤耐性の *S. aureus* およびグラム陰性桿菌に対し抗菌力を示す^{1,2,3)}。

今回われわれは、KW-1070 を呼吸器感染症に使用する機会を得たので臨床効果および副作用につき検討した。

I. 対象および投与方法

昭和 55 年 2 月から 6 月までに当科に入院し、呼吸器の感染症状、すなわち、膿性痰の咯出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部 X 線異常陰影増加などが明らかな症例を対象とした。

ただし、妊婦および授乳中の婦人、aminoglycoside 系抗生物質もしくはパントラシンに過敏の患者、重篤な腎障害あるいは肝障害を有する患者、本人またはその血族がストレプトマイシン難聴またはその他の難聴者である場合は投薬をしなかった。

投与方法は、注射用蒸留水 1ml に溶解し、1 回 200mg または 300mg を 1 日 2 回、7 日間以上筋肉内に注射した。

臨床症状の効果判定は、三木ら⁴⁾の評価点数基準に拠り、一方、胸部 X 線写真の改善度は、松本ら⁵⁾の点数表をシェーマ化すると同時に、空洞、胸水、密度、濃度変化の改善度も点数化し⁶⁾、総合的に点数判定した。

当期間内に投与した症例は 9 例で、200mg 1 日 2 回の群 5 例、300mg 1 日 2 回の群 4 例であった。

診断名別では、急性肺炎 4 例、急性気管支肺炎 3 例、慢性気管支炎の増悪 2 例であった。基礎疾患または合併症の内訳は、気管支喘息 2 例、慢性気管支炎 1 例、胸膜炎 1 例、無し 5 例であった。性別では男 6 例、女 3 例と男性が多く、年齢別では 20 歳代 1 例、30 歳代 2 例、40 歳代 2 例、50 歳代 2 例、70 歳代 2 例と高齢者が多かった。重症度別では重症例が無く、中等症 5 例、軽症 4 例であった。起炎菌は *S. aureus* 4 例、このうち *P. aeruginosa* を同時に分離したもの 1 例で、他はグラム陽性球菌、連鎖球菌、グラム陰性球菌などの、常在菌であった。直前まで抗生物質が使用された例は、それぞれチカルシン、ミノサイクリン投与で再悪化した 2 例である。1 日投与量別にみると、400mg 群に若年者が多く、600mg 群では 50 歳以上の高齢者が多かった (Table 1)。

II. 成績

臨床症状における効果出現までに要した日数は Table 2 のように、3 日以内 6 例 66.7% で、1 日投与量別では、400mg 群 3 例 60.0%、600mg 群では 3 例 75.0% であった。全例が効果出現するまでに要した日数は 400mg 群では 7 日、600mg 群では 4 日であった。臨床効果点数判定では、著効 4 例、有効 5 例でやや有効以下はなかった (Table 3)。これを 1 日投与量別にみると、400mg 群では著効 4 例、有効 1 例であるのに対し、600mg 群では著効例は無く、全例有効であった。

喀痰中の起炎菌の消失率では、*P. aeruginosa* を同時に分離した 1 例を含め、*S. aureus* 4 例全例が消失し、起炎菌の証明できなかった 4 例も喀痰が消失したので、検査した 8 例全例の起炎菌が消失した。

Table 1 Clinical results with KW 1070

Case No.	Sex Age	Diagnosis	Underlying disease	Severity	Organisms	Antibiotics before administration	Treatment		Evaluation				Side effects
							Dose	Duration (day)	Clinical	Bacteriological	X-ray	Overall	
1. M.N.	F 74	Acute pneumonia (Middle lobe syndrome)	Asthma bronchiale	M	GPC	(-)	200mg × 2/day	14	Excellent	Disappeared	Unchanged	Good	(-)
2. I.M.	M 30	Acute pneumonia	(-)	S	GPC, GNC	(-)	200mg × 2/day	14	Excellent	Disappeared	Excellent	Excellent	(-)
3. I.Z.	M 27	Acute bronchopneumonia	(-)	S	<i>S. aureus</i>	(-)	200mg × 2/day	10	Excellent	Disappeared	Excellent	Excellent	(-)
4. S.S.	F 74	Acute bronchitis	Chronic bronchitis	M	GPC, GNC	TIPC 4g/day × 13 days	200mg × 2/day	14	Good	Disappeared	Good	Good	(-)
5. O.K.	M 38	Acute bronchopneumonia	(-)	M	<i>S. aureus</i>	(-)	200mg × 2/day	14	Excellent	Disappeared	Excellent	Excellent	(-)
6. H.Y.	M 49	Acute bronchopneumonia	(-)	S	<i>S. aureus</i>	MINO 6 days	300mg × 2/day	7	Good	Disappeared	Good	Good	(-)
7. N.T.	M 53	Acute pneumonia	Pleurisy	M	GPC, GNC	(-)	300mg × 2/day	14	Good	Disappeared	Good	Good	(-)
8. T.S.	M 55	Acute pneumonia	(-)	S	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	(-)	300mg × 2/day	14	Good	Disappeared	Good	Good	(-)
9. O.T.	F 42	Exacerbation of chronic bronchitis	Asthma bronchiale	M		(-)	300mg × 2/day	20	Good		Fair	Good	(-)

M : Moderate, S : Slight, GPC : Gram(+) coccus, GNC : Gram(-) coccus

Table 2 Days of reducing symptom after administration of KW-1070

Daily dose	Days							Total
	1	2	3	4	5	6	7	
400 mg	1	1	1	0	1	0	1	5
600 mg	1	0	2	1	0	0	0	4
Total	2	1	3	1	1	0	1	9

Table 3 Evaluation by clinical findings

Excellent	Good	Fair	Poor
4	5	0	0

胸部X線写真による効果判定は、著効3例、有効4例、やや有効1例、不変1例であった (Table 4)。1日投与量別にみると、400mg 群では著効3例、有効1例、不変1例、600mg 群では著効例が無く、有効3例、やや有効1例であった。

総合効果点数判定では、著効3例、有効6例で全例が有効以上であった (Table 5)。

副作用および臨床検査値における異常値は1例も認め

Table 4 Evaluation by chest X-ray photograph

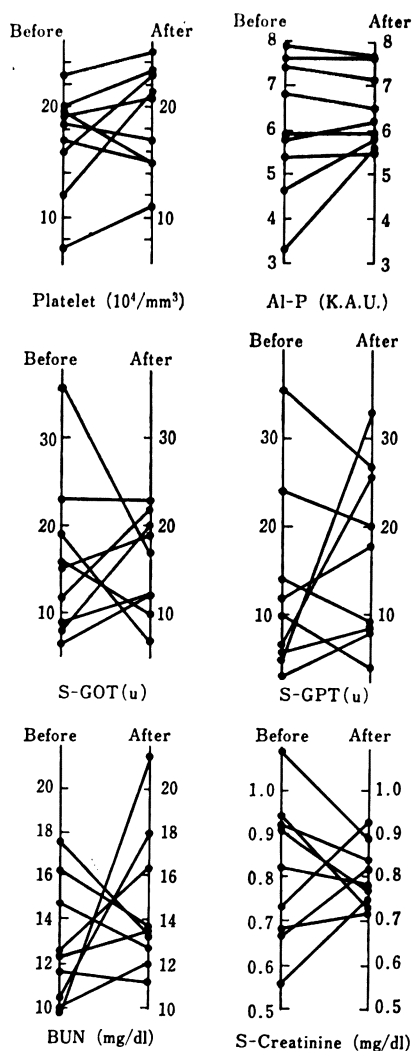
Excellent	Good	Fair	Poor
3	4	1	1

Table 5 Overall clinical efficacy

Excellent	Good	Fair	Poor
3	6	0	0

られなかった。すなわち、Fig. 1 のように、血小板は9例中6例の増加、3例の軽度減少が認められたが、いずれも正常範囲内の変動であった。A1-P では著明な変動は認められなかった。S-GOT は投与前 36u が投与後 17u に減少した以外は、微小な変化のみであった。S-GPT では投与前 5u、7u の2症例が、投与後それぞれ 33u、26u に急上昇 (いずれも正常範囲内) したがそのほかは特に著明な変化は認められなかった。BUN でも、投与前 10mg/dl が投与後 21.6mg/dl に上昇した以外は著明な変動は認められなかった。S-クレアチニンは、全例正常範囲内の僅かな変動にすぎなかった。

Fig. 1 Laboratory findings before and after treatment with KW-1070



III. 考 察

KW-1070 は化学構造上 pseudo-disaccharide という新規な構造式を持つ、新しい aminoglycoside 系抗生物質である。

本剤はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、広範囲の抗菌スペクトルを示すが、緑膿菌に対する抗菌力はやや弱い。これらの作用は殺菌的である。

本剤の特徴の1つは、現在知られている aminoglycoside 系抗生物質の不活化酵素のうちただ1つ、AAC (3)-I によってアセチル化されるだけで、他の不活化酵素に安定であることである。したがって gentamicin, amikacin, dibekacin などと交叉耐性がなく、これら薬剤に耐性を示す諸菌種にも好感受性が期待される。

吸収・排泄などの体内動態は、他の aminoglycoside 系抗生物質と同様で、代謝されることなく尿中に排泄される。腎毒性は amikacin よりも軽度で、また聴器障害も aminoglycoside 系抗生物質の中で最も弱く、ribostamycin と同等もしくはそれ以上に軽度である。

第28回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムにおける臨床内科分野の成績では⁷⁾、呼吸器感染症93例の有効率は78.5%と高く、このうち基礎疾患を有する症例では70.2%、有しない症例では87.5%と、後者に特に高い率を示している。疾患別では、肺炎34例に対する有効率94.1%、慢性気管支炎31例に対する有効率77.4%で、肺実質の炎症に特に有効であった。

1日投与量別の臨床効果では、400mg 投与57例の有効率73.7%、600mg 投与20例の有効率95.0%、800mg 投与12例では有効率83.3%であった。

われわれの成績は症例数が少ないので十分に比較することはできないが、600mg 群で著効例が無く、400mg 群で著効が3例も認められたことは、前者に高齢者が多く、後者に若年者が多いという背景因子によるものと考えられる。しかし臨床症状における効果出現までに要した日数をみると600mg 群は4日以内に全例が改善しているのに対し、400mg 群では7日目まで要した例があった。

副作用にかんしては、全領域の947例中、発疹2例、発熱1例、しびれ感1例、耳鳴1例と報告されているが⁷⁾、われわれの例では認められなかった。また、臨床検査値異常例も今回の少数例では認められなかった。

文 献

- 1) NARA, T. *et al.*: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. I. Producing organism, fermentation and biological properties of fortimicins. *J. Antibiotics* 30: 533~540, 1977
- 2) OKACHI, R. *et al.*: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. II. Isolation, physico-chemical and chromatographic properties. *J. Antibiotics* 30: 541~551, 1977
- 3) GIROLAMI, R. L. *et al.*: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. IV. *In vitro* study of fortimicin A compared with other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 30: 564~570, 1977
- 4) 三木文雄, 塩田憲三, ほか: 肺炎の重症度判定ならびに肺炎に対する化学療法剤の治療効果判定の基準化の試み. *Chemotherapy* 24: 1358, 1976
- 5) 松本慶蔵, 齊藤玲, ほか: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究. *臨床薬理* 8: 155, 1977
- 6) 平賀洋明, 阿部政次, ほか: 他剤無効の慢性呼吸器感染症に対する Cefoxitin の臨床的研究. *Chemotherapy* 投稿中

- 7) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム
I, KW-1070, 1980

CLINICAL STUDIES ON KW-1070 FOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YOMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and MASARU NAKAHASHI
Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of JNR

A clinical trial of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic, was carried out on 9 patients with respiratory tract infection including 4 acute pneumonia, 3 acute bronchopneumonia and 2 exacerbation of chronic bronchitis.

KW-1070 was administered intramuscularly at a daily dose of 400 to 600mg.

1. Clinical response of KW-1070 was excellent in 3 cases and good in 6 cases.
2. Pathogens isolated before treatment from 8 cases were all eliminated.
3. No adverse reaction was observed.